

КАРЕЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

KARELIAN RESEARCH CENTRE
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES
INSTITUTE OF BIOLOGY
PETROZAVODSK STATE UNIVERSITY

С. В. Ширинкин, Т. О. Волкова, Н. Н. Немова

**МЕДИЦИНСКИЕ
НАНОТЕХНОЛОГИИ**

**ПЕРСПЕКТИВЫ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ФУЛЛЕРЕНОВ В ТЕРАПИИ
БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ**

ПЕТРОЗАВОДСК
2009

УДК 616.2:615:553.9–022.532

ББК 54.12

Ш 64

ISBN 978-5-9274-0396-7

Ответственный редактор:

член-корр. РАЕН, доктор медицинских наук, профессор *М. В. Покровский*
(заведующий кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Курский государственный
медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию»)

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор *А. А. Шапошников*
(заведующий кафедрой биохимии и фармакологии
ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет»)

доктор биологических наук *Л. П. Смирнов*
(ведущий научный сотрудник лаборатории экологической биохимии
Института биологии КарНЦ РАН)

Ш 64 Медицинские нанотехнологии. Перспективы использования фуллеренов в терапии болезней органов дыхания / С. В. Ширинкин, Т. О. Волкова, Н. Н. Немова; [отв. ред. докт. мед. наук, проф. М. В. Покровский]. Петрозаводск: Карельский научный центр РАН, 2009. 183 с.

Монография включает обзор результатов собственных исследований и имеющихся в мировой и отечественной литературе данных о биологических эффектах фуллеренов (C_{60}), их месте в этиопатогенетическом лечении пациентов, страдающих болезнями органов дыхания. В работе рассматриваются вопросы патогенеза разных по происхождению, но объединенных общим понятием – «воспаление», таких заболеваний легких, как пневмония, бронхиальная астма и ХОБЛ, обсуждены гипотетические модели механизмов действия фуллеренов на биологические объекты. Показана роль организованной наноструктурами кластерной воды в реализации лечебных эффектов C_{60} у пациентов с патологиями легких. Всем этим проблемам посвящена настоящая монография.

Книга представляет интерес для исследователей, работающих в области медицинских нанотехнологий, пульмонологии, биохимии, в том числе преподавателей высшей школы, аспирантов, студентов биологических и медицинских специальностей. Может использоваться как учебное пособие.

Работа выполнялась при финансовой поддержке грантов Фонда Президента Российской Федерации «Поддержка ведущих научных школ РФ» (НШ-4310.2006.4, НШ-306.2008.4) и Целевой программы РАН «Поддержка молодых ученых».

УДК 616.2:615:553.9–022.532

ББК 54.12

Ш 64

ISBN 978-5-9274-0396-7

© Институт биологии КарНЦ РАН, 2009

© Петрозаводский государственный университет, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Болезни органов дыхания как серьезная медико-социальная проблема	9
1.1. Пневмония. Патогенез	11
1.2. Бронхиальная астма. Патогенез	16
1.2.1. Генетическая предрасположенность	18
1.2.2. Факторы риска в неонатальном периоде	24
1.2.3. Бронхиальная астма как психосоматическая патология . . .	26
1.2.4. Депрессия как важное звено психосоматического порочного круга при бронхиальной астме	32
1.3. ХОБЛ. Патогенез	43
Глава 2. Фуллерены	52
2.1. История открытия и использования в медицине	52
2.2. Общая характеристика фуллеренов	63
2.2.1. Водорастворимость	64
2.2.2. Получение растворов природных (шунгитовых) фуллеренов. Время безопасного настаивания раствора с учетом вымывания солей тяжелых металлов из шунгита	70
2.2.3. Обоснование неспецифических лечебных свойств немодифицированных гидратированных фуллеренов (местные эффекты)	79
2.2.4. Механизм действия гидратированных фуллеренов на биологические мишени (системные мелатонинопосредованные эффекты)	104
2.2.5. Мелатонин в терапии болезней органов дыхания на примере бронхиальной астмы	109
2.3. Фуллерены в этиопатогенетическом лечении болезней органов дыхания	112

2.3.1. Антибактериальный и противовирусный потенциал фуллеренов и их производных	112
2.3.2. Фуллерены как антиоксиданты	115
2.3.3. Влияние фуллеренов на сосудистое русло	122
2.3.4. Нейропротекторные и ноотропные эффекты фуллеренов	123
2.3.5. Влияние фуллеренов и фуллеренсодержащей породы шунгита на психическое состояние пациента	130
2.3.6. Неспецифические протекторные эффекты фуллеренов в пульмонологии	133
2.3.7. Онкопротекторные эффекты фуллеренов	135
2.3.8. Бронхолитические эффекты фуллеренов на примере использования фуллеренсодержащих шунгитовых настоев	139
Заключение	146
Благодарности	150
Список сокращений	152
Литература	154

ВВЕДЕНИЕ

*Тот, кто раньше овладеет нанотехнологией,
займет ведущее место в техносфере будущего*

Э. Теллер

«*Nano*» в переводе с греческого – «карлик» – одна миллиардная доля метра. Синтез и изучение препаратов нанотехнологий в XXI столетии приобретает высшую степень актуальности из-за возросшего уровня заболеваемости, инвалидности и смертности от сердечно-сосудистой патологии, болезней органов дыхания, онкозаболеваний, психических расстройств и многих других. Развитие такого рода технологий позволит устранить или предотвратить повреждения на уровне макромолекул клетки, включая генетические, блокировать механизмы старения клеток, способствовать восстановлению тканей человеческого организма, излечению безнадежно больных людей [1].

Считается, что история нанотехнологий началась не так давно, всего лишь в 1959 г., когда Нобелевский лауреат Ричард Фейнман произнес следующее: «Насколько я знаю, ни один физический или химический закон не мешает нам менять взаимное положение атомов» [2]. С момента выступления Ричарда Фейнмана перед Нобелевским комитетом минуло 50 лет, с тех пор человечество перешло от теории к практике.

В настоящее время нанотехнология считается самой многообещающей из всех технологий, потому что именно здесь происходит качественный скачок от манипуляции с веществом к манипуляции отдельными атомами [3, 4, 5].

Нанотехнологии находятся в самом начале своего развития. Однако уже сейчас ясно, что крохотные наночастицы размером в од-

ну миллионную часть булавочной головки предоставляют огромные возможности в различных областях науки, в том числе в медицине [5, 6, 7, 8]. Одним из перспективных направлений является применение фуллеренов (C_{60}), представляющих собой специфические молекулы размером 0,7–0,8 нм, которые состоят из атомов углерода, образующих каркас из 12 пятиугольников и 20 шестиугольников [6].

История применения фуллеренов изначально сопряжена с использованием фуллеренсодержащей породы, шунгита и уходит в глубь веков. Она связана с такими известными историческими личностями, как боярыня Ксения Романова, М. Ф. Романов – ее сын и основоположник правящей в России династии, Петр I – внук М. Ф. Романова, лейб-медик Блюментрост и другие. Конечно, применяя шунгит, наши предки не знали его химического состава и не могли связать химию породы с лечебными эффектами. Однако факт успешного использования три века назад данных наночастиц в лечении различных заболеваний на базе первого российского санатория «Марциальные воды», построенного по приказу Петра I, позволяет серьезно скорректировать дату начала развития нанотехнологий в медицине нашей страны.

Тем не менее, несмотря на многовековой опыт фуллеренотерапии (шунгитотерапии), его научное осмысление началось значительно позже и связано с двумя важными событиями: синтезом новой формы углерода – фуллерена – в 1987 г. (открытие удостоено Нобелевской премии по химии в 1996 г.) и обнаружением фуллеренов в 1992 г. в естественном виде в шунгитовой породе. В настоящее время месторождение шунгита обнаружено только в одном месте в мире – в Заонежье Республики Карелия [7, 8]. Все вышеизложенное стало поводом к углубленным исследованиям, опирающимся на накопленный в прошлом практический материал, возможности использования синтетических и природных фуллеренов в медицинской практике.

Разработкой данного направления в России занимается целый ряд исследовательских групп. Так, в ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» на кафедре госпитальной терапии

(зав. кафедрой докт. мед. наук, проф. Н. Н. Везикова) фуллерены шунгита применяют в лечении ревматологических больных, на курсе инфекционных болезней ведется работа по оценке их антибактериального эффекта, на кафедре молекулярной биологии, биологической и органической химии (зав. кафедрой член-корр. РАН, докт. биол. наук, проф. Н. Н. Немова) и кафедре физики твердого тела (зав. кафедрой докт. физ.-мат. наук, проф. В. А. Гуртов) – онкопротекторной активности нанокompозитов на основе полупроводниковых соединений и фуллереновой фазы. В Клинике военной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. С.-Петербург) и в ГУП ТО НИИ Новых медицинских технологий (г. Тула) исследуют экранирующие от электромагнитных излучений эффекты шунгита, в ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Росмедтехнологий (г. С.-Петербург) – антиатеросклеротические, гипотензивные, спазмолитические свойства фуллеренов, их способность «гасить» избыточную активность перекисного окисления липидов, протекающего на мембранах клеток.

Параллельные исследования ведутся и за рубежом, но работы иностранных коллег касаются только биологических эффектов синтетических фуллеренов. Научный приоритет России заключен в возможности одновременного развития сразу двух направлений, касающихся оценки биологических эффектов как искусственно синтезированных, так и природных фуллеренов. Сопоставление получаемых данных в этой ситуации дает возможность значительно расширить наши представления об этих загадочных наночастицах.

В настоящее время известно, что фуллерены обладают следующими свойствами:

1. Не токсичны, не иммуногенны, не аллергенны [6];
2. Повышают устойчивость мембран клеток к повреждающим факторам [6];
3. Оказывают положительное влияние на антиоксидантные и энергетические системы организма [6, 9];
4. Обладают радиопротекторными свойствами за счет подавления избыточного уровня свободных радикалов [6, 10–13];

5. Обладают сильным и долговременным антигистаминным и противоаллергическим действиями, т. е. способны работать как противовоспалительные агенты [14, 15];
6. Повышают адаптогенные функции организма [14, 15];
7. Оказывают положительное нейропротекторное и неспецифическое анальгетическое действия [16–18];
8. Имеют онкопротекторную активность [6, 19];
9. Обладают антиатеросклеротическими и гипотензивными свойствами [20, 21];
10. Имеют широкий спектр антибактериальной и противовирусной активности [22, 23];
11. Способны оказывать спазмолитическое действие [10];
12. Обладают бронхолитической [24, 25] и ноотропной активностями [26–28].

Тем не менее, несмотря на столь внушительный перечень биологических эффектов фуллеренов, приходится признать, что механизмы многих из них до сих пор не расшифрованы, ощущается дефицит знаний фармакодинамики и фармакокинетики исследуемых наночастиц, не разработаны схемы лечения легочных, онко- и других заболеваний с применением фуллеренов. Поэтому данное направление требует дальнейшего, более детализированного научного поиска.

В связи с этим основная цель настоящей монографии состоит в ознакомлении широкого круга специалистов с физиологическими и биохимическими эффектами фуллеренов (C_{60}), их местом в этиопатогенетическом лечении пациентов, страдающих болезнями органов дыхания – пневмонией, бронхиальной астмой и ХОБЛ.

Глава 1. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КАК СЕРЬЕЗНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Болезни органов дыхания (БОД) – серьезная медико-социальная проблема здравоохранения России, в первую очередь, из-за высокого уровня заболеваемости (рис. 1), инвалидности и смертности [29–37]. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что более 25% всех заболевших ежедневно обращаются к врачам в связи с патологией дыхательных путей [29], т. е. данная группа болезней имеет наибольшую распространенность, причем 1/3 приходится на инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей (ИЗНОД). ИЗНОД – это гетерогенная группа, которая включает острый бронхит, осложненные случаи гриппа, обострение хронической обструктивной болезни легких и пневмонию. Другой широко распространенной патологией органов дыхания является бронхиальная астма, которой страдают до 10% населения РФ. К сожалению, в последнее десятилетие регистрируется высокая, имеющая тенденцию к росту распространенность бронхолегочной патологии. Одним из примеров этого может являться эпидемия атипичной пневмонии, охватившая многие страны мира, практически каждый пятый случай заканчивается летально [37, 38].

Существующая концепция, объясняющая столь стремительный рост числа больных с БОД, особенно с хроническими легочными заболеваниями, исходит из агрессивного влияния индустриальных и бытовых поллютантов внешней среды. Немаловажное негативное влияние на состояние бронхолегочной системы оказывает табакокурение, по статистическим данным, почти каждый третий курильщик заболевает хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ),

тяжелой патологией с прогрессирующей необратимой бронхиальной обструкцией. Несмотря на научные достижения последнего десятилетия, раскрывающие роль генетической предрасположенности в возникновении бронхиальной астмы и эмфиземы легких, соответствующие направления терапии (генная инженерия) все еще не разработаны и не внедрены в клиническую практику.



Рис. 1. Заболеваемость болезнями органов дыхания в Российской Федерации [38]

Цифрами обозначена заболеваемость – число вновь зарегистрированных случаев болезни в данном году на 1000 жителей

Бронхолегочная система исключительно чувствительна к воздействию вредных агентов окружающей среды [39–44] по следующим причинам: легкие имеют большой контакт с внешней средой, так как в среднем площадь их поверхности составляет примерно 500 м², это единственный орган, куда поступает весь сердечный выброс. Кроме того, за сутки через легкие проходит 9000 л воздуха [45–48].

Группа хронических легочных заболеваний дополняется профессиональными и другими экологически обусловленными патологическими процессами дыхательных путей. Особую тревогу вызывает сформировавшаяся глобальная эпидемия туберкулеза. В докладе ВОЗ отмечается, что Россия входит в число 18 стран, которые составили 80% от мирового уровня заболевания туберкулезом [29]. Картина легочной патологии должна быть дополнена данными по раку легкого, который вышел на первое место среди других форм рака у человека [29, 49].

Таким образом, если составить обобщенную картину распространенности патологии дыхательных путей, то становится очевидным, что она носит глобальный характер и занимает лидирующее место по своей распространенности. Современным ответом на данную ситуацию может стать внедрение в терапию БОД новых методов лечения, основанных на нанотехнологиях, в том числе с использованием фуллеренов. Для понимания места фуллеренов в лечении заболеваний легких следует остановиться на основных звеньях патогенеза лидирующих болезней легких, указать их причины.

1.1. Пневмония. Патогенез

Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей относятся к актуальным проблемам внутренней медицины. Одним из представителей ИЗНОД является пневмония, которая представляет собой инфекционное поражение альвеол, сопровождающееся инфильтрацией клетками воспаления и экссудацией паренхимы.

По данным Европейского респираторного общества, во Франции, Италии, Испании, Великобритании ежегодно наблюдаются свыше трех миллионов больных с пневмонией и более двадцати миллионов с ИЗНОД. Эти данные подтверждаются как страховыми кампаниями, так и проведенными специальными эпидемиологическими исследованиями, из которых следует, что на 1000 взрослых приходится 7–8 человек, переносящих пневмонию [29, 30, 50].

В России эти данные отсутствуют, однако с учетом европейской статистики, можно предположить, что в России ежегодно около 1,5 млн человек болеют пневмонией, тем не менее, учитывая сведения МЗ РФ, – только около 500 000 [29]. Эти сравнительные эпидемиологические и предположительные данные по России делают проблему респираторной инфекции особенно актуальной.

Большую тревогу вызывает сохраняющаяся высокая смертность от пневмонии. К настоящему моменту она занимает пятое место среди смертности от других причин. Более того, в текущем тысячелетии отмечается некоторая тенденция к увеличению числа смертельных исходов от пневмонии. По данным Американского торакального общества, в США смертность от пневмонии достигает 18–20%; Европейское респираторное общество приводит данные в пределах 10% [51–53].

В России целенаправленных исследований по эпидемиологии пневмонии не проводилось и ее место в структуре причин смерти не установлено. В 1997 г. по инициативе врачей-пульмонологов Москвы и Санкт-Петербурга были проанализированы данные аутопсий патологоанатомических центров двух городов. В результате выявлен высокий уровень (30%) клинико-патологических расхождений, при этом показатель пневмонии как причины смерти составил 9,2%, что приближается к данным Европейского респираторного общества [29]. Можно предполагать, что при более высокой организации исследований этот процент окажется выше.

На фоне увеличения заболеваемости и смертности от пневмонии, сроков ее лечения и частоты развития тяжелых осложнений возникает вопрос: существует ли вообще прогресс современной медицинской науки в области лечения пневмонии? Да, и он очевиден. Так, за последние 100 лет удалось снизить смертность от крупозного воспаления легких с 80 до 10%, достигнуты впечатляющие результаты в исследовании этиопатогенеза пневмонии, что особенно заметно в области иммунологии, одним из разделов которой являются отношения между микро- и макроорганизмом [54–58]. В результате внедрения формулярной системы, ставящей перед врачом прагматические вопросы: где и чем лечить больных с

пневмонией, улучшилось качество диагностики и терапии этой категории больных [59, 60].

Определенный прогресс достигнут в микробиологии и вирусологии, что позволяет врачу проводить раннюю верификацию возбудителя воспалительного процесса в легочной ткани. Это в свою очередь отражается на качестве лечения при решении вопроса о выборе антибактериального средства для борьбы с инфекцией. Кроме того, следует отметить и тот факт, что если до середины прошлого столетия врач был резко ограничен в выборе антибактериального препарата для борьбы с воспалением легких, то в настоящее время существует широкий набор препаратов данной группы [59, 60].

Таким образом, парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты впечатляющие результаты в исследовании этиопатогенеза и решении проблем диагностики и лечения данной патологии, с другой стороны, происходит увеличение числа больных с тяжелым, затяжным течением болезни, и возрастает смертность от пневмонии.

В этиопатогенезе пневмонии выделяют следующие основные механизмы: внедрение инфекции в легочную ткань; снижение функции местной бронхопульмональной защиты; формирование на фоне бактериальной агрессии супрессии иммунного ответа; развитие под влиянием инфекции воспаления в альвеолах и распространение его через межальвеолярные поры на другие участки легких; повышение агрегации тромбоцитов; нарушения в системе микроциркуляции; активация перекисного окисления липидов (ПОЛ); выделение свободных радикалов, дестабилизирующих лизосомы и повреждающих легкие; нервно-трофические расстройства бронхов и легких [61–64].

Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Influenza virus*, *Chlamidia pneumoniae* и *Legionella spp.* Спектр возбудителей госпитальных пневмоний представлен: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Echerichia coli*,

Proteus mirabilis, *Legionella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, анаэробами, вирусами и грибковой флорой. В 20–30% этиология пневмонии не устанавливается.

Исходное состояние слизистой оболочки бронхиального дерева, дистрофические и атрофические процессы в эпителии вызывают снижение его защитных, секреторных, абсорбционных функций. Нарушение слизистого барьера, мукоцилиарного транспорта, как механизма удаления бактериальных агентов во внешнюю среду из легких, создают благоприятные условия для развития бронхолегочной патологии [65–68]. Кроме того, эпителий дыхательных путей является метаболически активной тканью, которая наряду с продукцией слизи регулирует функцию гладких мышц через выработку субстанций релаксирующего и констриктивного действий [69–71]. Исследованиями также установлено, что дыхательный эпителий вовлечен в процессы пролиферации и дифференцировки бронхиальных тучных клеток и выброса медиаторов с противовоспалительными свойствами [72]. Нарушение эпителия дыхательных путей приводит к увеличению его проницаемости для антигенов, раздражению нервных окончаний и активации аксонального рефлекса, снижению выработки эпителий-релаксирующего фактора [73, 74], снижению содержания мембраносвязанной нейропептидазы, инактивирующей тахикинины [71], увеличению образования продуктов липооксигеназного пути (лейкотриен В-4, продукты 15-липооксигеназного пути), которые рассматриваются в качестве факторов хемотаксиса и формирования воспалительной реакции [75–78].

В результате клинко-иммунологических исследований [79–86] установлено, что у больных пневмонией на фоне бактериальной агрессии создаются условия для формирования синдрома вторичного иммунодефицита, подвергаются изменению местные механизмы иммунной защиты, нарушаются процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, снижается синтез иммуноглобулинов, прежде всего секреторного иммуноглобулина класса А, происходят нарушения в регуляции лимфоцитами метаболизма соединительной ткани [86], что важно в понимании развития пневмоскле-

роза на этапе разрешения острого воспалительного процесса в легких [87].

Следующим механизмом патогенеза пневмонии, который представляется важным для рассмотрения, является активация ПОЛ. Процессы ПОЛ имеют большое значение в саногенетических реакциях организма. ПОЛ, протекающее в биологических мембранах и контролируемое системой антиоксидантной защиты (АОЗ), является нормальным физиологическим процессом [88–90]. В период фагоцитоза происходит резкое усиление ПОЛ в результате выделения активированными нейтрофилами и макрофагами реактивных метаболитов кислорода, играющих важную роль во внутриклеточном уничтожении микроорганизмов [92–95]. При невозможности фагоцитировать чужеродный материал активные формы кислорода генерируются во внешнюю среду и способны повреждать здоровые ткани. В результате колебания уровня ПОЛ значительно изменяется микровязкость липидного бислоя и пассивная проницаемость мембран для ионов, т. е. барьерные, каталитические, рецепторные свойства [95, 96].

При недостатке АОЗ наступает гиперактивация ПОЛ, и из механизма, обеспечивающего оптимальное функционирование клеточных и внутриклеточных мембран и, соответственно, рецепторного аппарата клеток, ПОЛ превращается в механизм развития мембранной и клеточной патологии с последующим проявлением на уровне целого организма. В результате агрессии радикалов происходит резкое повышение активности фосфолипазы A_2 , приводящее к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию легочной ткани [97–102].

Однако не только несостоятельность внутриклеточного фагоцитоза является причиной активации ПОЛ. Так, в результате взаимодействия внеэритроцитарного гемоглобина, который образуется при разрушении эритроцитов во время фазы «красного опеченения» с такими окислителями, как органические гидроперекиси, перекись

водорода, гипохлорид, генерируются высокореактивные соединения и высвобождаются ионы железа, которые в дальнейшем приводят к образованию гидроксильных радикалов, обладающих сильным повреждающим действием [103–107]. Увеличение метаболизма арахидоновой кислоты, при интенсификации ПОЛ, приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами и, как следствие, к нарушению синтеза сурфактанта [97, 107].

Повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции и нервно-трофические расстройства также являются важными звеньями патогенеза пневмонии, от которых во многом зависят и ее исходы. Дело в том, что состояние легочного кровотока, способность подводить к зоне воспаления необходимые для поддержания тканевого гомеостаза вещества и выводить продукты метаболизма – все это факторы, серьезно влияющие на течение и исходы пневмонии [108–110]. Анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией исходы пневмонии в ХНЗЛ наблюдались достоверно чаще, в 34,6% случаев, в то время как при нормальном кровотоке – в 13,3% [31].

Таким образом, пневмония представляет собой достаточно серьезное, с особыми развитием, течением и исходом заболевание легких, требующее пристального внимания.

1.2. Бронхиальная астма. Патогенез

В структуре БОД бронхиальная астма (БА) является одной из самых распространенных патологий, которая может носить тяжелый характер и подчас приводить к летальному исходу. В мире число больных данным заболеванием в 1998 г. оценивалось в 155 млн человек. Мировое медицинское сообщество предпринимает интенсивные попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению этой патологии. Созданы рекомендации Европейского Респираторного Общества и Американской Академии аллергологии и клинической иммунологии [111–114].

В России распространенность БА на 1997 г. составляла 5–8%, а астмоподобных симптомов – 39,1%, в настоящее время заболеваемость составляет более 9% всего населения. Предполагается, что в течение следующих двух десятилетий распространенность БА существенно возрастет [115–118].

Недостаточный контроль заболевания приводит к снижению качества жизни, ограничивает повседневную активность на работе и дома, приводит к необходимости госпитализаций. В Европе 17% взрослых больных астмой из-за плохого контроля заболевания вынуждены ежегодно пропускать большое количество рабочих дней. В целом экономический ущерб в мире от астмы выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых [29, 119–121].

БА – мультифакториальное заболевание, характеризующееся периодическими приступами удушья с нормальным дыханием в межприступный период. Несмотря на то, что БА считается хронической патологией дыхательной системы, в мире накоплен опыт ее полного излечения. Так, в работе А. Г. Чучалина говорится: «изначально утверждалось, что астма, как диабет и другие хронические заболевания, неизлечима в буквальном смысле этого слова, однако, с помощью современных методов можно добиться хороших показателей качества жизни, когда болезнь никак не лимитирует активную жизнь больного. Детские пульмонологи западных стран накопили опыт излечения детей, больных бронхиальной астмой, что было подтверждено морфологическими данными и длительностью наблюдения. Современная трактовка болезни предполагает полное излечение от болезни, если назначено лечение, адекватное состоянию больного и выраженности воспалительного процесса» [29]. Исходя из вышесказанного, становится понятно, что своевременно начатое и адекватное степени тяжести заболевания лечение является залогом успеха. Однако статистика правильной диагностики БА и лечения в России неутешительна. Так, в результате исследования, проведенного в 20 регионах Российской Федерации в 2005 г., оказалось, что только в каждом седьмом случае врач «узнавал» в заболевании астму, при этом только в 55,2% верно определял степень тяжести и в 53,5% назначал адекватное медикамен-

тозное лечение. В общем, менее 10% россиян, страдающих БА, получают качественное, адекватное степени тяжести заболевания лечение [29, 119].

1.2.1. Генетическая предрасположенность

Большое внимание в изучении этиологии и патогенеза БА и в поисках подходов к ее профилактике и лечению уделяется генетическим исследованиям, которые ведутся давно [120–128]. Первоначально были выявлены особенности распределения антигенов HLA у больных с БА в зависимости от формы заболевания (атопическая/неатопическая), тяжести заболевания, пола, возраста. Так, в частности, было установлено, что антигены A2, B13, B21, B27 и B35 встречаются у больных с БА с повышенной частотой, увеличивая риск развития заболевания у их обладателей. Напротив, антигены AW19, A28, B14 и BW41 встречаются у больных с БА достоверно реже, чем у здоровых, являясь, возможно, «защитными» в отношении развития данной патологии. Спектр «антигенов риска» у женщин оказался шире (A2, B13, B21, B27, B35), чем у мужчин (A1, B21, B35), что в определенной мере позволило объяснить большую подверженность женщин БА. Антигены B5, B12 и B18 достоверно чаще встречаются при atopической БА, чем при неатопической, а наличие антигенов B7 и B35 ассоциировано с ранним и поздним началом заболевания. При изучении связи тяжести течения астмы и антигенного состава крови также были выявлены определенные закономерности. У больных atopической астмой легкого течения достоверно чаще по сравнению со здоровыми встречались антигены B5 и B12, а при неатопической BW22. Для больных с тяжелым течением астмы оказались характерны антигены B27, B35, B40, особенно их сочетание [222].

В настоящее время в генетике человека практикуются два основных подхода к картированию генов распространенных заболеваний: позиционный и кандидатный. Первый заключается в сканировании генома с помощью большого набора микросателлитных или однонуклеотидных полиморфных маркеров и в анализе сцепления без изначальной «привязки» к какому-то конкретному региону;

суть второго подхода состоит в том, что анализ сцепления проводится в определенном участке, где расположены известные гены-кандидаты заболевания или признака. Оба подхода имеют преимущества и недостатки, и наиболее точные результаты можно получить при их совместном использовании. К настоящему моменту опубликованы результаты 12 широкогеномных скрининговых исследований для атопии, АД и БА с тестированием большого количества маркеров, равномерно распределенных по всем хромосомам человека [129–131].

Успеху генетических исследований БА во многом способствует детальное описание патогенеза данной болезни. В большинстве случаев БА является атопическим заболеванием, что обуславливает ее развитие через IgE-зависимый механизм, молекулярные и клеточные компоненты которого довольно подробно изучены. Так, аллергены, попадая с потоком воздуха в дыхательные пути (рис. 2), взаимодействуют с дендритными клетками слизистой бронхов. Результатом этого является реэкспрессия доминирующего эпитопа аллергена с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности дендритных клеток. Связывание этого комплекса с рецепторами CD4+ Т-клеток стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2, способных к секреции интерлейкина-10 (ИЛ-10) и других цитокинов, гены которых расположены на хромосоме 5q, а функция тесно связана с гуморальным иммунным ответом: ИЛ-3, -4, -5, -9, -13, GM-CSF.

При действии антигенов микобактерий и некоторых вирусов CD4+ клетки превращаются в Th1-лимфоциты, секретирующие ИЛ-2, интерферон- γ (Ифн- γ) и фактор некроза опухолей α . Сдвиг в сторону Th2-ответа сопровождается активацией ИЛ-4 и ингибированием ИЛ-12, Ифн- γ и - α . Th1-ответ требует высвобождения ИЛ-12 макрофагами и дендритными клетками, а также супрессии ИЛ-10 [132]. Th2-клетки высвобождают цитокины, главным образом ИЛ-4 и -13, которые, взаимодействуя со своими рецепторами на В-клетках, активируют транскрипцию генов иммуноглобулинов и индуцируют переключение изотипов локуса тяжелой цепи типа μ на ϵ . IgE, синтезируемый активированными В-клетками,

связывается с высоко-аффинными (Fcε RI) и низко-аффинными (Fcε RI; CD23) рецепторами тучных клеток (мастоцитов). Когда аллерген взаимодействует с IgE, на мастоцитах FcεRI инициирует серию внутриклеточных событий, приводящих к высвобождению медиаторов воспаления и хемокинов: гистамина, простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, дегранулированных протеаз и др. [135]. Следует отметить, что данные медиаторы воспаления синтезируются также эозинофилами, активация которых происходит за счет ИЛ-3, -5 и GM-CSF [136].

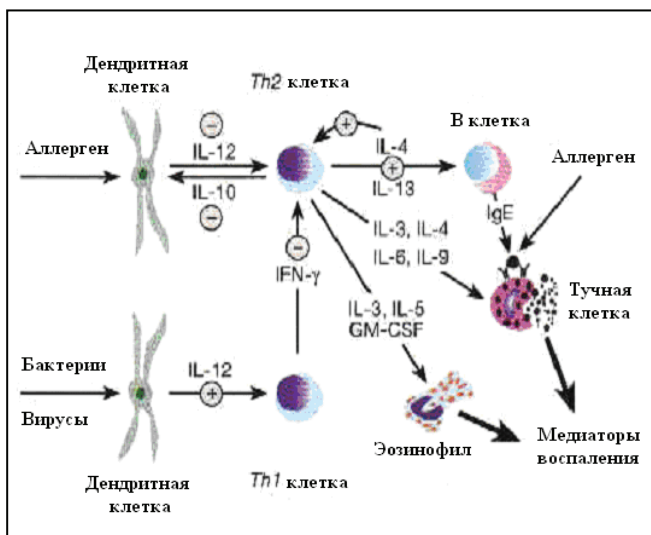


Рис. 2. Молекулярно-клеточные механизмы развития аллергии и астмы [134]

Действуя в совокупности, эти факторы приводят к микроизменениям сосудов стенок воздухоносных путей, сокращениям гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреции слизи. Кроме того, цито- и хемокины, по крайней мере, частично, ответственны за миграцию и активацию клеток воспаления, в основном эозинофилов, и, таким образом, вносят вклад в сохранение патологического процесса [137].

Зная молекулярные механизмы формирования заболеваний, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к заболеванию. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни. Молекулярные и клеточные механизмы реализации atopических состояний сегодня достаточно хорошо изучены. Важная роль здесь принадлежит цитокинам, ответственным за гуморальный иммунитет, факторам антигенного распознавания, рецепторам лимфоцитов, ферментам метаболизма воспалительных медиаторов и т. д. Соответственно можно выделить несколько групп генов-кандидатов (табл. 1–4), которые могут быть важны в развитии atopии и связанных

Таблица 1

Гены цитокинов и факторов антигенного распознавания, для которых показана ассоциация с atopическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
IL1A (интерлейкин-1a)	БА	Adjers et al., 2004
IL4 (интерлейкин-4)	БА, общий и специфический IgE, АД	Rosenwasser et al., 1995; Sandford et al., 2000
IL13 (интерлейкин-13)	БА, общий IgE, АД	Van der Pouw Kraan, 1999; Graves, 2000; He et al., 2003
IL17F (интерлейкин-17)	БА	Ramsey et al., 2005
CSF2 (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)	БА	Hoffjan et al., 2004
TNF α (фактор некроза опухоли α)	БА	Sandford et al., 2004
LTA (лимфотоксин а)	БА	Moffatt, Cookson, 1997
RANTES (хемокин)	БА, АД	Nickel et al., 2000; Fryer et al., 2000
MCC (химаза тучных клеток)	Экзема, общий IgE	Tanaka et al., 1999
CC16 (утероглобин)	БА	Laing, 1998
TGFB1 (трансформирующий фактор роста-1 β)	БА	Hoffjan et al., 2004
TLR4 (Toll-like рецептор 4)	БА	Fageras Bottcher et al., 2004
HLA-DQ/DR HLA-G (антигены гистосовместимости)	Специфический IgE, БА, бронхиальная гиперреактивность	Moffatt, Cookson, 1996; Nicolae et al., 2005
CD14 (рецептор лимфоцитов)	общий IgE	Baldini et al., 1999
TCR T (Т-клеточные рецепторы)	Специфический IgE	Moffatt et al., 1998

с ней заболеваний: 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (IL4, IL5, IL13, HLA-DR, TCRA и т. д.) [138–163]; 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (LTC4S, PAFAH, NOS3 и т. д.) [164–170]; 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (IL4RA, HTR2A, ABRB2, FCER1B и т. д.) [171–185]; 4) гены факторов транскрипции (STAT6, JAK1, JAK3, NFYB и т. д.); 5) другие гены (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1 и т. д.) [186–193].

Таблица 2

Гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления, для которых показана ассоциация с atopическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
CCR5 (хемокиновый рецептор 5)	БА	Hall et al., 1999
FCER1B (высокоаффинный рецептор к IgE)	БА, атопия	Shirakawa et al., 1994; Hill et al., 1996
CYSLTR2 (клеточный лейкотриеновый рецептор)	БА	Furai et al., 2004
IL4RA (α-цепь рецептора к интерлейкину-4)	БА, АД, атопия, уровень IgE	Hershey et al., 1997; Mitsuyasu et al., 1998; Kruse et al., 1999
IL13RA1 (α-цепь рецептора к интерлейкину-13)	Общий IgE	Heinzmann et al., 2000
ADRB2 (β2-адренорецептор)	Ночная БА, гормонзависимая БА, ответ на лекарственную терапию, легочная функция	Reihnsaus et al., 1993; Gao et al., 2004

О количестве генов, вовлеченных в развитие atopических заболеваний, можно только предполагать, однако, одно из недавних исследований дает ключ к решению этого вопроса. С помощью технологии микрочипов был оценен профиль экспрессии примерно 40 тыс. анонимных последовательностей в легочной ткани обезьян с «atопической астмой» после экспозиции животных аллергенами.

Установлены изменения в уровне экспрессии более чем в 2,5 раза для 169 последовательностей, в том числе 149 из них, соответствующих известным генам. Таким образом, возможное число наиболее существенных генов atopии не превышает 150 [194].

Таблица 3

Гены метаболизма медиаторов воспаления и внутриклеточных сигнальных молекул, для которых показана ассоциация с atopическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
SPINK5 (ингибитор сериновых протеаз)	БА	Kabesch et al., 2004
PAFAN (ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов)	БА, общий и специфический IgE	Kruse et al., 2000
LTC4 (лейкотриеновая C4 синтаза)	БА	Senak et al., 2000
NOS1, NOS2A (NO-синтазы)	БА, общий IgE	Hoffjan et al., 2004; Holla et al., 2004
GATA3 (ядерный активатор транскрипции)	Ассоциированные с БА фенотипы	Pykalainen, 2005
STAT6 (внутриклеточный активатор транскрипции)	БА	Gao et al., 2000

Таблица 4

Другие гены, для которых показана ассоциация с atopическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
SLC11A1 (транспортер ионов железа и марганца)	Аллергия на воздушные загрязнители у лиц, вакцинированных BCG	Alm et al., 2002
HNMT (гистамин-N-метилтрансфераза)	БА	Yan et al., 2000
GSTM (глутатион-S- трансфераза μ 1)	БА, атопия	Ляхович и др., 2000
CYP1A1 (цитохром P450 1A1)	БА и ее клинические проявления у детей	Вавилин и др., 2002
NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2)	БА	Ляхович и др., 2000
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза π 1)	БА, АД, уровень IgE, кожные аллергопробы	Сафронова и др., 2002; Fryer et al., 2000
GSTT1 (глутатионовая S-трансфераза θ 1)	БА, атопия	Вавилин и др., 2002; Fryer et al., 2000
C3, C3AR1 (компоненты системы комплемента)	БА, общий IgE	Hasegawa et al., 2004
DAP3 (<i>death-associated protein3</i>)	БА, общий IgE	Hirota et al., 2004
ADAM33 (дезинтегрин и металлопротеиназа)	БА, бронхиальная гиперреактивность	Van Eerdewegh et al., 2002

К настоящему моменту опубликованы исследования ассоциаций атопии примерно с 80 генами-кандидатами, практически для половины из них получены согласованные, воспроизводимые результаты [194].

Генетически обусловленные особенности патогенеза БА предполагают индивидуальные коррективы стандартной «ступенчатой» схемы терапии данного заболевания. Если в случае с генами лейкотриенов-3, -4, -5, -9, -13 предполагается раннее подключение антилейкотриеновых препаратов, то в ситуации с геном глутатионпероксидазы-1 – антиоксидантов, а при полиморфизме гена (β -адренорецепторов) ADRB2ArgGlu назначение пролонгированных селективных β -адреностимуляторов и ингаляционных глюкокортикостероидов. Кроме того, ведутся работы по синтезу антисмысловых олигонуклеотидов для терапии БА, однако, подобные рекомендации и новые схемы лечения пока присутствуют только в поисковых работах ученых и не отражены в рекомендациях ВОЗ. Более того, хотя подобные корректировки стандартов лечения БА и удовлетворяют принципу «индивидуальности», однако, на практике они еще более могут усложнить понимание верности выбираемого лечения и подбора базисной противовоспалительной терапии необходимого объема. Все это требует поиска такого лекарства, участие которого в патогенетическом лечении БА было бы представлено многообразно и удовлетворяло принципу «индивидуальности», с одной стороны, а с другой, являлось бы универсальным.

С учетом генетической гетерогенности БА, предполагающей многообразие рекомендаций, корректирующих стандартную схему лечения, необходимости идентификаций генетических поломок или просто генотипических особенностей индивидуума, представляет интерес как в диагностическом, так и в лечебном плане использование фуллеренов – наночастиц с широким спектром биологических эффектов.

1.2.2. Факторы риска в неонатальном периоде

За последние два десятилетия XX века, а также в начале третьего тысячелетия отмечается рост распространенности аллергических реакций и заболеваний у детей. По данным эпидемиологических

исследований, выполненных в России и за рубежом, данной группой патологий страдает до 30% детского населения [29]. Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями являются атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит. Эпидемиологические исследования показывают, что в странах Европы и Северной Америки бронхиальной астмой страдают от 10 до 15% детей.

Анализ данных аллергологического анамнеза детей с аллергической патологией свидетельствует о существенном влиянии на ее формирование перенесенных во время беременности вирусных (грипп, парагрипп, цитомегаловирусная инфекция и др.) и бактериальных инфекций (пневмонии), что связано с рядом иммунологических нарушений, вызванных инфекционными агентами и приводящих к поляризации неонатальной иммунной системы по пути Th2. Данные иммунологические изменения у ребенка, генетически обусловленная предрасположенность к IgE-ответу и контакт с потенциальными аллергенами – все это во многом объясняет рост заболеваемости бронхиальной астмой у детей в постнатальном периоде.

Еще одной важной причиной формирования атопии в неонатальном периоде является гестоз, или токсикоз 2-й половины беременности, представляющий собой синдром полиорганной функциональной недостаточности, обусловленный несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Частота гестозов составляет 8–24%.

Патогенез данного синдрома является сложным многозвеньевым процессом. Одним из пусковых моментов считают иммунологические сдвиги в системе мать–плацента–плод. Ведущими звеньями патогенеза гестозов являются: генерализованная вазоконстрикция, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушение липидного обмена, интенсификация ПОЛ с развитием мембранной патологии. В результате этого, на фоне фетоплацентарной недостаточности, создаются условия для форми-

рования у плода срыва адаптации и гиперреактивности иммунной системы с формированием в последующем атопии [195–198]. Степень тяжести возникших в постнатальном периоде аллергических патологий может быть различной.

1.2.3. Бронхиальная астма как психосоматическая патология

Основными проявлениями БА является приступ удушья, кашля или экспираторной одышки. Внезапный резкий дыхательный дискомфорт сопровождается: страхом смерти, повышенной тревожностью, беспокойством, раздражительностью, чувством вины.

Исходя из этого, БА нельзя рассматривать как только соматическую патологию, скорее, заболевание носит психосоматический характер, и ее психологическая окраска оказывает немалое влияние на течение самой болезни, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Так, по данным А. Ю. Лотоцкого и В. В. Николаевой, у практически здоровых людей на этапе формирования нервно-психического механизма патогенеза бронхиальной астмы имеются невротические реакции, которые чаще всего могут быть охарактеризованы как истеро- и невростеноподобные. Для этих лиц характерна тенденция к ухудшению принятия себя и микросоциальной среды, что обусловлено актуализацией личностно-значимого конфликта. Кроме того, у них при появлении клинических симптомов бронхиальной астмы намечается тенденция к использованию бронхообструктивного симптома как средства временного абстрагирования от решения эмоциональных задач [199–201].

В других работах А. Ю. Лотоцкий (1993) выявил ограничивающее влияние соматического состояния – «языка тела» на психологическую активность больных бронхиальной астмой.

У страдающих бронхиальной астмой имеется склонность «подавлять депрессию и агрессию», «повышенная нервность, чрезмерная возбудимость либо вялость, повышенная истощаемость», «высокая тревожность». У астматиков «профиль личности» ассоциируется с механистичным характером мышления, проявляющимся в стремлении оперировать конкретными поня-

тиями. В поведении и чертах личности часто обнаруживаются реакции с защитой эмоциональных, прежде всего агрессивных, побуждений, а также скрытое желание нежности и близости. За псевдоиндифферентным или даже агрессивным поведением может скрываться сильная потребность в любви и поддержке [202, 203].

Концепция «нуклеарного конфликта» и «специфического отношения», созданные Ф. Александер, указывают на то, что корни защитно-приспособительного значения симптома бронхоспазма заключаются в особенностях ранних отношений матери и больного ребенка. Блокирование вербального механизма коммуникации компенсаторно вызывает развитие телесных коммуникативных связей, к которым относится и стремление получить одобрение и теплое отношение матери посредством астматических симптомов. В дальнейшем эти симптомы становятся для астматиков способом манипулирования лицами значимого окружения, а для семей с «тлеющим» невротическим конфликтом, от решения которого они уходят в силу своих невротических черт, способом сохранения семейного «гомеостаза» [204].

Общепринятым считается значение агрессии. Агрессия у астматиков не вытесняется. Так как она переживается как опасная, больной не может ее выразить, он не может «выпустить свой гнев на воздух». Это проявляется в приступах удушья. Астматики очень сильно переживают агрессивность, но не проявляют ее. У астматиков часто обнаруживаются реактивные образования, которые замещают агрессивные тенденции и желание близости. Отрицательные эмоции, нервно-психический стресс могут вызвать обострение бронхиальной астмы и ее отдельные приступы.

Обращает на себя внимание связь между психической депрессией и течением бронхиальной астмы. Так, было установлено, что у 25% больных бронхиальной астмой имелись признаки депрессии, а 33% больных не справляются с решением семейных проблем. Причин, формирующих депрессивное состояние и снижение настроения, много. К ним относятся различные психологические, семейные, ятрогенные и соматические воздействия.

Было установлено, что среди взрослых больных эмоциональный стресс может приводить к приступам удушья у 70% астматиков, причем перечень причинно-значимых эмоций велик: гнев, тревога, депрессия, ощущение вины. Среди этих больных много лиц с лабильностью психики, что отражается на внутрисемейных и социальных отношениях.

На кафедре госпитальной терапии С.-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова С. Ю. Куприяновым и Г. Б. Федосеевым проанализирован нервно-психический механизм патогенеза бронхиальной астмы и выделено четыре его варианта: истероидный, неврастеноподобный, психастеноподобный и «шунтовый». Для каждого варианта свойственны свои внутри- и межличностные невротические конфликты. Внешние проявления зависят от личностных особенностей больных, варианта поведения, которое санкционируется в данной микросоциальной среде и служит целям адаптации. В случае обострения неврастенического типа конфликта, с одной стороны, проявляется постоянное недовольство собой реальным, неприятие себя, с другой стороны, вечное стремление к воображаемому, блистательному, недостижимому личности. Болезнь позволяет уйти от необходимости следовать созданному идеалу собственного «Я». Астматики полнее принимают себя такими, какие есть, путем смягчения системы невротических требований к себе (фикция того, какими они должны быть, вместо принятия того, какие они есть на самом деле), не из-за ограничения личностных и других ресурсов, а в связи с заболеванием. Причины появления приступа могут быть обусловлены декомпенсацией психологической защиты от эмоционального напряжения вследствие «просачивания» в сознание травмирующей информации, указывающей на неадекватное восприятие образа «Я» больного (преобладание внутриличностного конфликта) в случае неадекватного требования к себе астматиков с неврастеноподобным механизмом [205].

При истероподобном механизме больных отличает повышенный уровень притязаний к значимым лицам микросоциального окружения и искажение образа «Мы» в семьях в случаях привыч-

ного манипулирования лицами значимого окружения, когда желаемого результата больной достигает с помощью приступа. Рисунок поведения этих больных отличается тенденцией перекладывать ответственность за себя и за то, что с ними происходит в жизни, на окружающих, повышенными требованиями к окружающим и сниженными к себе, защитным манипулированием лицами значимого окружения [205].

Личности с психастеноподобным вариантом бронхиальной астмы отличаются повышенной тревожностью, блокированием эмоций, несформированностью собственной ценностной системы, зависимостью от лиц значимого окружения и низкой способностью к самостоятельным решениям. Приступ бронхиальной астмы может появиться при необходимости принять ответственное решение из-за нарастания тревоги. «Условная приятность» приступа заключается в том, что он избавляет астматика от этой необходимости [205].

В случае «шунтового» механизма приступ появляется у робкого, тревожного больного при вовлечении его в качестве арбитра (или «стрелочника») в конфликт родственников. В этом случае приступ необходим для разрядки непродуктивной невротической конфронтации членов семьи и для получения внимания и заботы во время приступа инфантильным и зависимым астматиком. Таким образом, он включает в себе черты и истероподобного механизма (манипулирование окружением и перекладывание ответственности на значимых других), и психастеноподобного (тревожность, зависимость, сложность словесного выражения своего эмоционального состояния и резкое увеличение уровня тревоги при необходимости принятия решений) [205].

Можно выделить личностные черты, предрасполагающие к развитию и фиксации дыхательных нарушений по нервно-психическому механизму. Это низкий уровень фрустрационной толерантности (недостаточная устойчивость к стрессам), инфантилизм, склонность к блокированию эмоциональных переживаний, хрупкость и незрелость психологической защиты, неадекватное представление о себе, увеличение коммуникативной значимости

«языка тела» (соматические ответы), низкий уровень осознания – замечания актуально переживаемых эмоций, желаний, потребностей – вследствие нарушения способности к словесному выражению чувств. Личностные особенности и невротические нарушения, а также неадекватные личностные реакции на заболевание (тревно-депрессивные, фобические, истерические, ипохондрические) предопределяют деструктивные формы поведения больных, которые затем трансформируются в поведенческие стереотипы, облегчающие развитие астматических симптомов по нервно-психическому механизму.

Б. А. Целибеевым и Н. А. Коваленко были получены данные о том, что характерными ситуациями, способствующими заболеванию, являются те, которые требуют выражения враждебно-агрессивных или нежных и преданных чувств. Такому проявлению чувств противостоит защита в форме актуальных ситуационных мотиваций или в виде характерной хронической невротической реакции. Сильные и часто амбивалентные переживания лежат в основе защиты и вытеснения. Анализ эмоционально-личностных особенностей астматиков показал, что можно выделить некоторый симптомокомплекс эмоциональных черт, присущий им:

- выраженная тревожность, обусловленная как соматическим симптомом – приступом астмы, так и имеющимися внутриличностными конфликтами;
- преобладание негативных чувств и переживаний в обыденных ситуациях;
- страх как актуальное, но сознательно отрицаемое переживание, во многом определяющее поведение подростка;
- конфликтная и противоречивая структура самооценки и самоотношения.

Способы поведения астматиков характеризуются следующими особенностями:

- им присуще предъявлять завышенные требования к самому себе (больше в плане самообвинения, чем принятия на себя ответственности);

- они склонны чрезмерно фиксироваться на препятствии, что приводит к снижению активных типов отношения к препятствию – несамостоятельности и пассивности;
- они нередко сосредотачиваются на защите собственного «Я», признавая себя виновными в случившемся;
- часто они подавляют свои агрессивные побуждения, либо не замечают агрессию других, либо не реагируют агрессией на агрессию других [206, 207].

У астматиков противоречивое, негативное самоотношение и конфликтная, противоречивая структура самооценок. У многих нет реального представления о себе, своих возможностях и талантах, у них «размыт» желательный образ «Я».

Для ответа на вопрос о том, каким образом фиксируются, сохраняются и при определенных условиях актуализируются следы астматических и сходных с ними стереотипов, можно использовать разработанное Н. Бехтеревой (1973) представление о церебральном информационном поле болезни (ЦИПБ). Под ЦИПБ понимается сохраняемая в долгосрочной памяти информация о проявлениях болезни, о тех ограничениях, которые накладывает болезнь на деятельность организма и личности. На основе ЦИПБ формируется психологическая зона информационного поля болезни (ПЗИПБ). При отсутствии возможности продуктивно разрешить конфликт, когда путем проб и ошибок организм ищет различные пути преодоления и снижения уровня психоэмоционального напряжения, могут проявляться патологические респираторные стереотипы [222]. С. Ю. Куприяновым и Г. Б. Федосеевым было высказано предположение о том, что в формировании бронхообструктивного синдрома у больных в состоянии предастмы и бронхиальной астмы участвуют психосоматические факторы и соматические расстройства [205]. Психосоматические факторы могут быть разделены на три группы: личностные факторы, социально-психологические факторы и сопутствующие нервно-психические расстройства (соматические расстройства, которые формируются хроническим бронхитом и другими острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания). Взаимодействие психосоматических

факторов и соматопсихических расстройств усиливает или формирует патологическую реакцию на болезнь и различные нервно-психические расстройства, отрицательно влияющие на течение бронхообструктивного синдрома.

Возможность условнорефлекторного реагирования тучных клеток секрецией гистамина была подтверждена в эксперименте на животных. Морским свинкам вводили сывороточный белок быка (безусловный раздражитель), сочетая это раздражением животных сильным запахом (условный раздражитель) и регистрируя при этом подъем содержания гистамина в сыворотке крови. В последующем один сильный запах, не подкрепленный введением чужеродного сывороточного белка, вызывал значительное повышение содержания гистамина в крови [208].

Несмотря на четко установленную связь психологического состояния больного БА на течение заболевания, в базовой программе лечения данной патологии нет рекомендаций по применению медикаментозных и немедикаментозных «психокорректоров» для уменьшения тяжести течения болезни. Более того, сами лекарственные препараты, входящие в стандарт лечения БА, особенно тяжелого течения, способны вызывать ряд нежелательных психологических реакций.

Таким образом, широкая распространенность заболевания с тенденцией к росту, низкое качество диагностики и медикаментозного лечения БА, использование препаратов с отрицательным психическим влиянием, сложность программ самой психокоррекции — это далеко не полный перечень проблем, требующих разрешения.

1.2.4. Депрессия как важное звено психосоматического порочного круга при бронхиальной астме

В настоящее время общепринятым считается мнение, что важным звеном патогенеза обструкции бронхов является повышение чувствительности и реактивности бронхов. Еще в 1977 г. J. Orehek с соавт. определили понятие «чувствительность», как ту минимальную дозу агента, которая приводит к уменьшению ОФВ-1 на 20% и является следствием значительно сниженного порога чувст-

вительности бронхов к воздействию различных факторов: физической нагрузке, холодному воздуху, двуокиси серы, аэрозолю дистиллированной воды, кининам, гистамину, простагландинам. Наряду с несомненной зависимостью гиперреактивности бронхов от IgE-обусловленной гиперчувствительности у больных с atopическим вариантом течения бронхиальной астмы у другой группы больных формирование гиперреактивности бронхов не связано с аллергическими изменениями реактивности организма. В этом плане заслуживает интерес возможность развития бронхиальной астмы у пациентов, находящихся в состоянии депрессии, по различным патогенетическим путям [210, 222].

В ранних исследованиях было установлено, что депрессия ухудшает течение бронхиальной астмы, увеличивает частоту приступов, т. е. тяжесть болезни. В основном это связывалось с некой вызванной депрессией иммуносупрессией и увеличением заболеваемости в этой группе пациентов вирусными инфекциями, отягчающими основное заболевание. Однако утяжеление астмы из-за депрессии отмечается и без вирусных инфекций.

С. В. Ширинкиным и Л. В. Васильченко было проведено психологическое обследование группы пациентов с бронхиальной астмой, которые проходили санаторно-курортное лечение в санатории «Красиво» Белгородской области с июля 2007 г. по апрель 2008 г. Общее количество пациентов составило 107 человек. Из них – 72 женщины, 35 мужчин. Возраст пациентов от 26 до 65 лет. Средняя продолжительность болезни пациентов составляла 7,3 года. У всех членов группы испытуемых пациентов бронхиальная астма была подтверждена лабораторными исследованиями.

В ходе исследования использовались методы системного, структурно-функционального и сравнительного анализа: метод индивидуальной беседы; опрос (анкетирование); тест-опросник Бека диагностики депрессивных состояний; Гиссенский опросник соматических жалоб; шкала депрессии Гамильтона.

В результате проведенного анализа были получены данные о том, что у 72 человек бронхиальная астма получила начало с глубоких переживаний, депрессии. Переживания психотравмирую-

щих ситуаций (увольнение с работы, развод или разлука с супругом, коммерческие неудачи и материальные проблемы, смерть или заболевания близких) оказались тесно связанными и являлись пусковым механизмом в заболевании бронхиальной астмой. Для развития депрессии важен кумулирующий эффект таких ситуаций. У 28 пациентов астма была спровоцирована утратой близкого человека; 24 человека заболели астмой в результате утраты работы; 4 человека тяжело переживали ситуацию расторжения брака и распада семьи; 15 человек глубоко переживали конфликтные отношения; 1 пациент перенес инвалидизирующую операцию. При единичной психотравмирующей ситуации депрессивное состояние отмечалось в 21,7% случаев. При вторичной психотравме – в 78,3%. Эти данные согласуются с известным положением о том, что повторяющиеся психотравмирующие ситуации, отличающиеся высокой личностной значимостью, могут приводить к снижению настроения и депрессии. Больные нередко связывают свое заболевание с неблагоприятными событиями: «у меня все случилось на нервной почве». У 52 человек (72,2%) из группы, получивших старт заболевания с депрессии, течение астмы было более тяжелым – средней степени; у 8 – легкое персистирующее (11,1%); у 12 – легкое эпизодическое (16,6%). Старт астмы с депрессии совпадал с тяжестью заболевания. В связи с этим мы учитывали информацию о перенесенных пациентом психотравмирующих ситуациях.

У 35 человек (32,7%) астма протекала без депрессии. Бронхиальная астма средней степени тяжести была у 16 (45,7%); у 19 – легкая эпизодическая [3, 14].

Нами было отмечено, что не только собственно сила стрессора играла роль в развитии депрессии, также важно было индивидуальное восприятие стресса. В одних случаях индивидуально-значимым событием была семейная драма, в других – тяжелое заболевание, инвалидизирующая операция. Индивидуальное восприятие стресса зависело от личностных характеристик индивидуума, индивидуальной стратегии преодоления стресса, а также устойчивости системы социальной поддержки. Настораживающими фактора-

ми в отношении слабости системы социальной поддержки являлись: потеря семьи, отсутствие работы и, как следствие, частичная утрата социальной интеграции.

У 87 человек (81,3%) имелись интенсивно окрашенные жалобы по поводу состояния физического здоровья. Основным симптом – сниженное настроение (тоска) – часто активно отрицался пациентом или рассматривался им как малозначимый вторичный симптом, связанный с соматической патологией. В ряде случаев сниженное настроение скрывалось за дополнительными симптомами: раздражительностью, ипохондрическими идеями, тревогой, фобическими симптомами. 72 человека (67,3%) предъявляли только соматические жалобы.

У 65 человек (60,7%) можно было отметить сужение круга интересов и утрату удовольствия. Но это ими рассматривалось как неизбежное последствие соматического заболевания.

В результате беседы выяснилось, что у 53 человек (73,6%) из группы пациентов, у которых начало болезни было на фоне депрессии, негативные психические стимулы вызывали приступы бронхиальной астмы. 29 человек (40,2%) видели сновидения, в которых они задыхались, и, как правило, это были люди с большей степенью тяжести заболевания. И если астма начинала свое развитие с депрессии, то у таких пациентов имелось совпадение негативных психических стимулов и сновидений, в которых они продолжали болеть. Частота сновидений, где люди видели себя больными, зависела от уровня тревоги и переживаемых ими страхов. Астматики с низким уровнем тревоги и меньшим количеством страхов таких сновидений не видели. Пациенты с повышенной тревожностью и страхами задохнуться видели сновидения, в которых они задыхались, 1–2 раза в месяц. Больные с высокой личностной тревожностью и страхами болезненные сновидения видели 2–3 раза в месяц.

С использованием шкалы депрессии Гамильтона проводилось изучение депрессивных состояний у испытуемых. По шкале Гамильтона средний балл был $12,9 \pm 1,7$. Установлено, что у 39 из 72 человек (53,4%) преобладала субдепрессия. У 23 пациентов

(31,9%) выявлена легкая депрессия. Депрессия средней степени тяжести с соматическими симптомами наблюдалась в 8 (11,1%) случаях. Скрытая депрессия была выявлена у 2 (1,3%) пациентов. О сниженном настроении, повышенной утомляемости, неспособности получать удовольствия, люди со скрытой депрессией не высказывались явно. Они жаловались на снижение веса, повышенную потливость, упорную бессонницу, сильные головные боли, снижение либидо. Однако объективные данные ФКГ, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, лабораторные данные, консультация невролога, кардиолога, эндокринолога, не выявили у группы пациентов с маскированными депрессиями сопутствующей патологии. У больных с легким и среднетяжелым течением наблюдалось снижение настроения более четырех недель, повышенная утомляемость.

По своему происхождению снижение настроения исследуемых пациентов подразделялось на эндоморфную – 6 человек (8,3%), психогенную – 51 человек (70,8%), соматогенную – 15 человек (20,8%) депрессии. У 7 человек (9,7%) наблюдался апатический вариант депрессии среди группы с аффективными расстройствами, тревожный – у 15 (20,8%), тоскливый – у 6 человек (8,3%), при этом пациентов с тоскливой депрессией без дисфорических включений было 4 (5,5%), а больных с тоскливой депрессией и наличием дисфорических включений – 3 (4,1%), лиц с астеническим вариантом депрессии 8 (11,1%) и смешанными депрессивными состояниями 7 (9,7%), с астено-тревожным – 5 (6,9%) и тревожно-тоскливым – 2 (2,8%).

Наиболее частыми симптомами при астеническом варианте депрессии были: слабодушие, снижение активности, повышенная истощаемость, характерно особое чувство мышечной вялости. Депрессивная астения у пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести была стойкой и не связывалась с физическими или умственными нагрузками. Можно отметить преобладание пессимизма с чувством бесперспективности, равнодушие и некоторую безучастность больных. При настойчивых расспросах больные говорили о слабости, вялости в сочетании с резким снижением

побуждений. Порою появлялись тоскливые переживания, в основном связанные с ухудшением ситуации соматического заболевания. Нередко апатия сочеталась с выраженной психической анестезией. Представлены были идеи малоценности, реже ипохондрические идеи. Была характерна диссомния. Причем не всегда имела место классическая «утренняя бессонница» с ранними пробуждениями, могли быть трудности засыпания, поверхностный сон. Иногда наблюдалась гиперсомния, не приносящая ощущения утренней бодрости. Тревожная депрессия характеризовалась не резко выраженным ускорением темпа речи, в сочетании с узким объемом ассоциаций, внутренним напряжением. Если в начале соматического заболевания это провоцировалось соматогенными причинами, то в дальнейшем, по мере улучшения соматического состояния, эти симптомы оставались или даже прогрессировали. Такая ситуация заставляла в ряде случаев вновь и вновь обследовать соматическую сферу в поисках причин столь выраженной симптоматики. Для данного типа депрессии характерна была низкая самооценка у пациентов. У ряда больных наряду с психопатологическими проявлениями, свойственным тревожным состояниям, наблюдалась раздражительность, конфликтность. После очередного конфликта они обычно раскаивались, переживали свою несдержанность, что еще более ухудшало их эмоциональное состояние. Можно было отметить в их поведении ворчливость, чувство жалости к себе, ощущение безнадежности, преувеличение тяжести реального соматического заболевания. Отмечалось нарушение засыпания.

Для депрессии с преобладанием тоскливого аффекта с дисфорическими включениями характерно было сочетание тоскливого аффекта с чувством внутренней напряженности, недовольством окружающим. Больные жаловались на гнетущее чувство напряженности, доходящее до тяжести, боли в груди, часто скованность и напряженность в мышцах плечевого пояса. Были частыми идеи обвинения окружающих. Идеи самообвинения встречались реже. Характерны были ипохондрические идеи. Структура идей зависела от глубины аффекта, а фабула тесно связана с ситуацией болезни.

У них отмечалось чувство выраженной усталости, которое уже предшествовало умственной или физической нагрузке. Свойственно было ухудшение состояния в утренние часы, вечером, нередко после дневного сна. Для тоскливой депрессии без дисфорических включений в составе благоприятно протекающей бронхиальной астмы характерно уныние, ощущение гнета в груди, отчаяние, душевная боль, самоунижение, самообвинение без раздражительности в отношении других.

Смешанные депрессивные состояния характеризовались сочетанием тревожной и астенической депрессии, симптомов тоскливой и тревожной депрессии (тягостное самочувствие, сопровождающееся неприятными телесными ощущениями, неопределенными дурными предчувствиями с пиком симптоматики в утренние часы). Довольно часто пациенты жаловались на проблему концентрирования внимания. Это расценивалось ими как нарушение памяти.

Таким образом, нами было выяснено, что при заболевании бронхиальной астмой имеется полиморфный круг аффективных расстройств. Среди них астенические, тревожные, апатические, тоскливые с дисфорией и без нее, смешанные варианты депрессий. Это заставляет пациентов подчиниться исключительно одному объекту – деятельности бронхолегочной системы с фиксацией на различных исходящих из нее неприятных ощущений. Причем многие больные связывали свои нарушения с «нервным напряжением», состоянием угнетенности, подавленности, трактуя их как вторичные, вызванные «астмой».

В результате выполненного исследования установлено, что в более чем 50% случаях дебют бронхиальной астмы был на фоне депрессии, без наложения каких-либо инфекционных заболеваний. Все это требует объяснений. Действительно, почему у человека, который прожил уже не один десяток лет с определенной отягощенной генетической наследственностью (или без нее), в условиях стереотипной химической нагрузки, вдруг, на фоне глубоких душевных переживаний, нередко связанных с гибелью родственников, развиваются приступы астмы? Как связать глубокие психо-

эмоциональные переживания с приступами бронхиальной обструкции на гнев и испуг, с развитием атопии и/или утяжелением ее течения, с появлением снов, где астматики продолжают болеть и задыхаться? Что лежит в основе гиперреактивности в этих ситуациях? Для ответа на этот вопрос требуется проведение сравнения нейрогуморальных изменений, происходящих в организме человека из-за депрессии с изменениями в регуляции тонуса бронхов при астме.

Так, при депрессии концентрация кортизола в сыворотке достигает уровня, характерного для синдрома Кушинга, однако, другие проявления этого синдрома отсутствуют. Это свидетельствует о резистентности тканей к глюкокортикоидам, которые необходимы для контроля реактивности бронхиального дерева, так как они подавляют пролиферацию, активацию и цитокинез эозинофилов, тормозят продукцию и секрецию интерлейкина-1, интерлейкина-2 и γ -интерферона макрофагами и лимфоцитами, уменьшают выделение тучными и другими клетками воспаления БАВ, препятствуя скоплению этих клеток, кортикостероиды тормозят развитие воспаления респираторных органов. Еще одним из механизмов противовоспалительного бронхолитического действия кортикостероидов является ингибирование фосфолипазы A_2 и, как следствие, синтеза лейкотриенов и простагландинов, вызывающих бронхоспазм. Кроме того, они нарушают кооперацию Т- и В-лимфоцитов, что выражается в снижении синтеза IgE, важного участника аллергического воспаления в бронхах, а тормозя действие БАВ и прежде всего гистамина, уменьшают отек слизистой оболочки бронхов и экссудацию жидкой части крови в просвет бронхов [211, 212]. Причины развития резистентности клеток при депрессии к кортикостероидам до конца не установлены, однако, сам факт ее во многом позволяет понять механизмы развития и усугубления атопии при тяжелых психоэмоциональных потрясениях, ответить на вопрос: почему у более 70% пациентов с диагнозом депрессия имеются в анамнезе аллергические заболевания и высокие титры IgE?

Также предполагается, что влияние депрессии на патологию бронхов реализуется через изменения в активности тромбоцитов. Все больше накапливается доказательств того, что серотонин не только играет ведущую роль в нейробиологии депрессии, но и влияет на активность тромбоцитов. В результате активации последними выделяются биологически активные вещества, обладающие бронхоконстрикторным эффектом, в том числе и фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который, кроме бронхоконстрикции, вызывает вазоконстрикцию, увеличивает отек слизистой бронхиального дерева, вызывает гиперсекрецию слизи в дыхательных путях и изменяет ее состав, что сочетается с повышением ее вязкости. Все это способствует обструкции дыхательных путей [222].

У женщин в период депрессии снижен уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также определяются нарушения соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых. Имеются данные о том, что эстрогены повышают активность транскортина, белка, связывающего кортизол в плазме крови, что ведет к снижению уровня свободной, биологически активной фракции кортизола. Таким путем может реализоваться один из механизмов вненадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой женщин и объясняться «резистентность» тканей к кортикоидам. Кроме того, эстрогены способны оказывать угнетающее действие на активность Т-супрессоров, что может усиливать аллергические реакции реактинового типа с развитием обструкции бронхов. Напротив, прогестерон усиливает индукцию Т-супрессоров, и, таким образом, тормозит гиперчувствительность реактинового типа, уменьшая бронхообструктивный синдром. Еще одним механизмом развития бронхообструкции считается способность эстрогенов повышать активность холинэстеразы, что в свою очередь приводит к повышению уровня ацетилхолина и большей выраженности вагусных реакций [213, 222].

Депрессия также часто связана с инсулинорезистентностью в условиях гиперинсулинемии и гипогликемией. Действительно, ин-

сулин обладает способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, где он может воздействовать на функции мозга через сцепление с рецепторами инсулина на нейронах и влиять на эмоциональный статус, а гипогликемия повышает вероятность развития депрессии в ответ на прием глюкозы у пациентов с исходно низким уровнем сахара в крови по сравнению с людьми, имеющими его нормальный уровень. В этой связи интерес представляют данные, полученные на кафедре госпитальной терапии С.-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. У пациентов с атопическим вариантом бронхиальной астмы были выявлены высокие уровни специфического связывания ^{125}I -инсулина с эритроцитами, снижение уровня глюкозы, как в плазме крови, так и в эритроцитах; снижение гликозилирования гемоглобина эритроцитов, гипогликемический тип кривой глюкозотолерантного теста. Все это позволило установить инсулин-зависимый механизм обструкции бронхов у больных астмой, связанный с формированием выраженной внутриклеточной холинэргии [214, 222].

Кроме того, при депрессии отмечены нарушения содержания в крови ангиотензинпревращающего фермента, альдостерона, мелатонина и ряда других биологически активных веществ, однако их влияние на бронхиальную проходимость не изучено. Тем не менее, данные об их свойствах позволяют предположить активное участие в регулировании тонуса бронхиального дерева. Так, мелатонин является одним из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов. При недостатке системы антиоксидантной защиты и гиперактивации ПОЛ, как было отмечено выше, происходит резкое повышение активности фосфолипазы A_2 , что приводит к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов. Продукты циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2, индуцировать образование Т-супрессоров, а также вызывать бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию, нарушение функции сурфактанта [222].

Вследствие присущей больным депрессией гиперреактивности симпатической нервной системы у них наблюдается гиперпродукция катехоламинов. Однако при депрессии в условиях гиперинсулинемии, гиперэстрогении, нарушений чувствительности тканей к кортикоидам могут наблюдаться извращенные реакции на адреналин, что нередко регистрируется и у пациентов с бронхиальной астмой. В результате гиперкатехоламинемия не только не носит компенсаторный характер, улучшая проходимость бронхиального дерева, но наоборот, еще больше усугубляет обструкцию как за счет бронхоконстрикции, так и за счет увеличения секреции слизи в просвет дыхательных путей [222].

Таким образом, сравнительный анализ нейрогуморальных изменений, происходящих в организме человека из-за депрессии, с изменениями в регуляции тонуса бронхов при астме позволяет говорить о частых их совпадениях. Хотя остается еще много вопросов и далеко до полного понимания отношений внутри системы «депрессия – бронхиальная астма», уже сейчас можно констатировать, что у достаточно большой части астматиков депрессия приводит к срыву адаптации и нормальной регуляции тонуса бронхов, становится важным пусковым механизмом бронхообструкции и фактором ее поддержания. Следует отметить, что астма, даже если она развилась не на фоне отрицательно окрашенных психо-эмоциональных переживаний, сама нередко приводит к развитию депрессии из-за постоянного страха задохнуться, и уже по известным механизмам последняя ухудшает течение первой. В свою очередь, ухудшение течения бронхиальной астмы из-за депрессии еще больше вызывает уныние у данной группы пациентов и углубляет депрессию. В результате развивается порочный круг, где депрессия может быть как пусковым фактором, так и поддерживающим/утяжеляющим. Исходя из вышеприведенных фактов, можно полагать, что своевременная медикаментозная и немедикаментозная психокоррекция позволит не только уменьшить тяжесть течения бронхиальной астмы и уменьшить лекарственную нагрузку, но и предотвратить развитие самой астмы.

1.3. ХОБЛ. Патогенез

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

ХОБЛ – одна из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на четвертом месте по уровню болезненности и смертности в США, и предполагается, что выйдет на пятое место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями [215, 216, 218].

Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ значительно различаются от страны к стране (табл. 5), а также между различными группами внутри страны, однако, в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака. Большинство эпидемиологических исследований показали, что распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ с течением времени возрастают, причем в большей степени среди мужчин, чем среди женщин (рис. 3) [217].

Таблица 5

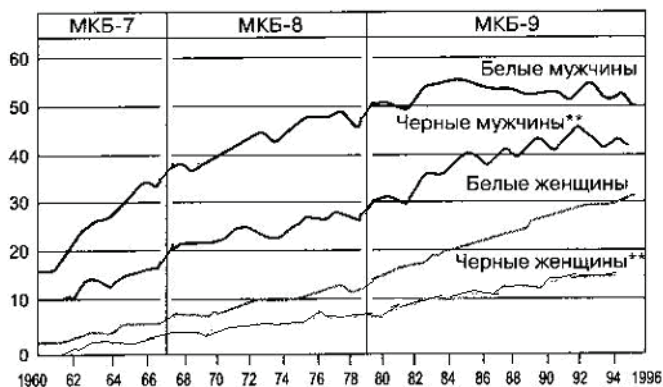
Распространенность ХОБЛ в мире (все возрастные группы) [218]

Регион, страна	Распространенность в 1990 г. На 1000 мужчин/женщин
Страны с развитой рыночной экономикой	6,98/3,79
Бывшие социалистические страны Европы	7,35/3,45
Индия	4,38/3,44
Прочие страны Азии и островные страны	2,89/1,79
Африка южнее Сахары	4,41/2,49
Латинская Америка и Карибский бассейн	3,36/2,72
Средний Восток и Северная Африка	2,69/2,83
Весь мир	9,34/7,33

Исследования стоимости болезни дают представление об экономическом влиянии на заболевания (табл. 6). Некоторые страны пытаются разделить экономический ущерб на прямые и непрямые

расходы. Под прямыми расходами подразумевается стоимость расходов системы здравоохранения на диагностику и лечение заболевания, в то время как не прямые расходы отражают последствия инвалидизации, пропущенной работы и школы, преждевременной смертности и затрат по уходу, выраженные в денежной форме [218]. Так, в США в 1993 г. годовой экономический ущерб от ХОБЛ был оценен в 23,9 млрд долл. США, включая 14,7 млрд на прямые расходы по оказанию медицинской помощи, 4,7 млрд на не прямые расходы, связанные с болезненностью, и 4,5 млрд в качестве не прямых расходов, связанных с преждевременной смертностью. Если принять во внимание 15,7 млн случаев ХОБЛ в США, то стоимость ХОБЛ в расчете на одного больного в год составит 1522 долл США [218].

Смертность на 100 000 жителей



* Адаптировано к стандарту 2000 г.

** Небелые с 1960 по 1967 г.

Рис. 3. Смертность от ХОБЛ в различных возрастных группах для мужчин и женщин разных рас (США, 1960–1996 гг.) [218]

В 1990 г. ХОБЛ была 12 причиной «потерь лет жизни» в мире, составляя 2,1% от общего количества. Однако, согласно прогнозам, ХОБЛ будет пятой причиной потерь лет жизни в 2020 г. повсеместно, пропуская вперед ИБС, большие депрессии, несчастные случаи

на дороге и цереброваскулярные заболевания. Это глобальное увеличение ущерба от ХОБЛ, предполагаемое в следующие 20 лет, в большей степени отражает употребление табака по всему миру, а также изменение возрастной структуры населения в развивающихся странах [218–220].

Таблица 6

**Прямые и косвенные затраты (в млрд долл. США),
связанные с заболеваниями легких в 1993 г. [218]**

Заболевание	Всего затрат	Прямые затраты на лечение	Косвенные затраты на лечение	Косвенные затраты, связанные с болезненностью	Суммарные косвенные затраты
ХОБЛ	23,9	14,7	4,5	4,7	9,2
БА	12,6	9,8	0,9	0,9	2,8
Грипп	14,6	1,4	0,1	13,1	13,2
Пневмония	7,8	1,7	4,6	1,5	6,1
Туберкулез	1,1	0,7	—	—	0,4
Рак легких	25,1	5,1	17,1	2,9	20,0

Связь между курением табака и воспалением при ХОБЛ широко изучена. При этом следует отметить, что не только табачный дым, но и многие другие патогенные частицы и газы (поллютанты) при длительной их ингаляции, в частности у лиц, сталкивающихся с ними на производстве или проживающих в близости от него, способны запустить в легких хронический воспалительный процесс. В результате ингалирования табачного дыма или иных поллютантов происходит активация макрофагов и эпителиальных клеток, которые в свою очередь продуцируют тумор-некротический фактор, интерлейкин-8 и лейкотриен-В₄. Данные биологически активные вещества, относящиеся к медиаторам воспаления, привлекают в легкие нейтрофилы, Т-лимфоциты и эозинофилы, которые также секретируют воспалительные медиаторы [47, 218, 222].

Так, нейтрофилы секретируют различные пептидазы, включая нейтрофильную эластазу (НЭ), нейтрофильный катепсин G и нейтрофильную протеиназу-3, имеющих отношение к паренхиматозной деструкции и хронической гиперсекреции слизи. Фрагменты эластина,

образующиеся в результате его разрушения под воздействием НЭ, действуют как мощные хемотаксические агенты для макрофагов и нейтрофилов, увеличивая, таким образом, рекрутирование этих клеток в ткань легкого и создавая условия для хронизации воспалительного процесса. Следует отметить, что секреция пептидаз осуществляется не только нейтрофилами, но и макрофагами, моноцитами, тромбоцитами, тучными клетками, клетками гладких мышц, фибробластами и бактериями. Влияние пептидаз на ткани органов дыхания зависит не только от их содержания, но и от состояния антипротеазной системы. Взаимодействие пептидаз и их ингибиторов представляет собой физиологическую систему, в которой ослабление негативного контроля со стороны их ингибиторов ведет к повышенному протеолизу (табл. 7).

Таблица 7

**Главные компоненты протеазно-антипротеазного баланса
в легком человека [218]**

Пептидаза	Клетки	Воздействуют в легком	Соответствующая легочная антипротеаза
Сывороточная эластаза	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин, фибро- лектин, коллаген типа 3, 4, протеогликан	a1-антитрипсин, антилейкопротеиназа
Металлоколлагеназа	Нейтрофилы (специфические гранулы)	Коллаген типа 1	a2-макроглобулин
Катепсин G	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин	a2-макроглобулин
Протеиназа нейтрофилов	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин	a1-антитрипсин, антихимотрипсин
Металлоэластаза	Альвеолярные макрофаги	Эластин	a2-макроглобулин, тканевой ингибитор металлопротеиназы
Металлоколлагеназа	Альвеолярные макрофаги	Коллаген типа 1, 2	—
Сывороточная эластаза	—	Эластин	—

В настоящее время именно дисбаланс в системе протеазы–ингибиторы считается ведущим патогенетическим фактором развития ХОБЛ.

В здоровых органах дыхания протеолитические процессы выполняют защитную функцию. Протеолитические ферменты способствуют разрушению микроорганизмов, расщеплению крупных макромолекулярных комплексов, что улучшает элиминацию продуктов распада бактерий и других ингалированных частиц белковой природы.

Однако нарушение функционирования системы протеазы–антипротеазы может привести к разнообразным патологическим последствиям. Так, ограниченный протеолиз сопровождается необычной подвижностью рецепторных единиц в плоскости мембраны, что связано с нарушением пептидных связей рецепторов и мембранных структур цитоскелета. Нарушения функционирования рецепторной системы влечет за собой ухудшение восприятия клеткой стимулов из микроокружения. Нарастание протеолитической активности посредством активирования системы комплемента и выхода лизосомальных протеолитических ферментов вызывает увеличение α -адренергической активности клеток, что сопровождается повышением способности гладких мышц бронхов к сокращению, слизиобразующих желез – к гиперсекреции и, в конечном итоге, нарастанию обструкции бронхов (табл. 8; схема 1; рис. 4).

Недостаточная защищенность клеток от протеолитических ферментов, связанная с дефектами гликозиализации макромолекул клеточных поверхностей, возникающая при рецидивирующем воспалении бронхов, особенно их дистальных отделов, приводит к повреждению структур бронхиального дерева лизосомальными ферментами бронхиального секрета. При этом возможна дегенерация эфферентных нервных окончаний, что создает предпосылки для «воспалительной» денервации тканей, усугубляющей изменения хеморецепции с появлением извращенных, парадоксальных реакций на нейромедиаторы и развитием обструкции бронхов.

Протеолитические ферменты отрицательно влияют на состояние сурфактанта: введенная эндотрахеально эластаза в течение не-

скольких минут нарушает его активность, что приводит к спадению альвеол и бронхиол и способствует развитию экспираторного коллапса бронхиол.

Таблица 8

Причины ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ [218]

Необратимые	<ul style="list-style-type: none"> – Фиброз и сужение бронхов – Потеря эластической тяги из-за альвеолярной деструкции – Разрушение альвеолярной поддержки просвета мелких дыхательных путей
Обратимые	<ul style="list-style-type: none"> – Накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах – Сокращение гладкой мускулатуры периферических и главных бронхов – Динамическая гиперинфляция при физической нагрузке

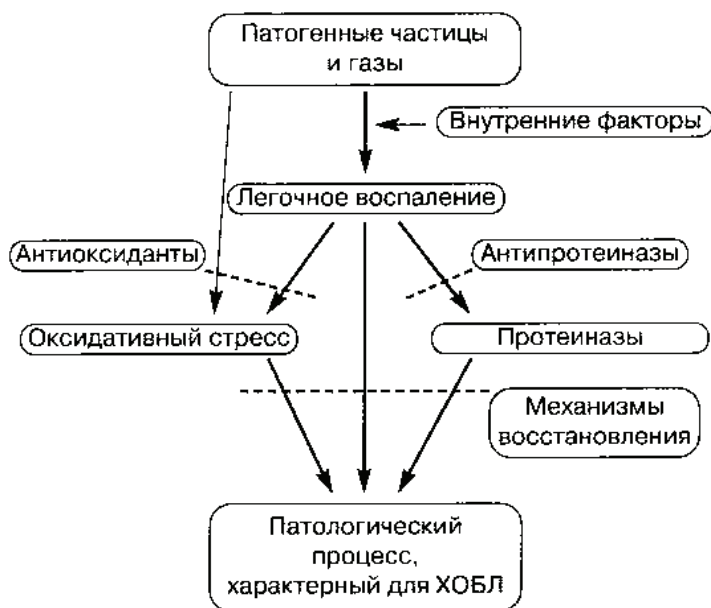
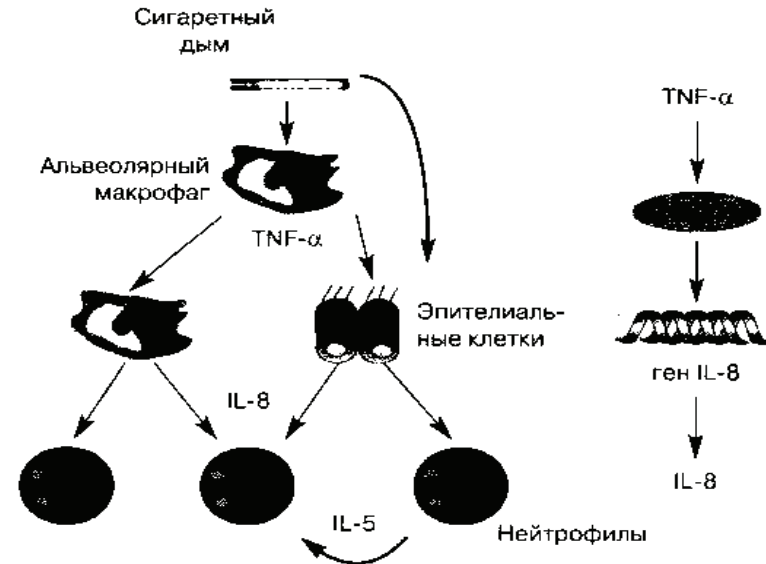


Схема 1. Патогенез ХОБЛ [218]



Сигаретный дым активирует макрофаги и эпителиальные клетки, и они начинают вырабатывать $TNF-\alpha$, запуская ген выработки $IL-8$, который собирает и активирует нейтрофилы. Этот процесс происходит благодаря активации $NF-\kappa B$.

Рис. 4. Взаимодействие между макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками [218]

Нарушение соотношения суммарного протеолитического и антипротеолитического потенциалов приводит к деструкции компонентов легкого, нарушению его архитектоники с развитием эмфиземы.

Спутником протеолиза при воспалительном процессе в легких является избыточная активация ПОЛ. Окислительная инактивация α_1 -антитрипсина при дефиците системы естественных антиоксидантов еще больше усиливает недостаточность системы антипротеаз, а значит, и прогрессию деструктивных изменений компонентов легкого. Следует отметить, что вторым по значимости фактором патогенеза ХОБЛ является дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, что уже более подробно было рассмотрено выше [222, 223].

Как было отмечено, в результате секреции макрофагами и эпителиальными клетками воспалительных медиаторов в зону воспаления привлекаются Т-лимфоциты (CD8+) и эозинофилы. Первые посредством выделения перфорины, гранзима-В и TNF- α усугубляют деструктивные влияния протеаз, вызывая цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток, а вторые за счет эозинофильной пероксидазы – процессы ПОЛ. Кроме того, выделяемые воспалительными клетками такие медиаторы, как трансформирующий фактор роста- β и эндотелин-1, играют важную роль в ремоделировании (фиброз и сужение) дыхательных путей при ХОБЛ и вазоконстрикции [218, 222, 223].

Таблица 9

Характеристика воспаления при ХОБЛ и БА [218]

	ХОБЛ	БА
Клетки	– Нейтрофилы – Значительное увеличение числа макрофагов – Увеличение числа CD8 Т-лимфоцитов	– Эозинофилы – Небольшое увеличение числа макрофагов – Увеличение числа CD8 Th2 лимфоцитов
Медиаторы	– LTb4, IL-8, TNF α	– LTD4, IL-4, IL-5
Последствия	– Плоскоклеточная метаплазия эпителия – Деструкция паренхимы – Изменение характеристик слизи – Гипертрофия желез	– Хрупкий эпителий – Утолщение базальной мембраны – Изменение характеристик слизи – Гипертрофия желез
Ответ на лечение	– ГКС не обладают или обладают незначительным эффектом	– ГКС подавляют воспаление

Таким образом, хроническое воспаление приводит к ремоделированию и сужению дыхательных путей, с одной стороны, с другой, за счет деструкции легочной паренхимы (в отличие от БА, табл. 9), сопровождающейся нарушением прикрепления альвеол к мелким бронхам и нарушением эластической тяги легких, ведет к уменьшению способности дыхательных путей оставаться открытыми во время выдоха (эффект «воздушной ловушки»). Необрати-

мая бронхообструкция, развивающаяся в ходе хронического воспалительного процесса при ХОБЛ, является ее важным дифференциальным признаком.

Заключение

Анализ патогенетических звеньев различных по природе заболеваний легких (бактериальное, вирусное, аллергическое, индуцированное воздушными поллютантами) позволяет выделить ряд общих для всех составляющих, объединенных понятием «воспаление», а именно: нарушения в системах ПОЛ–АОЗ, протеазы–антипротеазы, микроциркуляции, нервной регуляции и иммунного реагирования. Следует отметить, что хотя инфекция органов дыхания является этиологическим фактором пневмонии, но ее присоединение к уже имеющемуся аллергическому воспалению при астме или химически индуцированному при ХОБЛ только утяжеляет течение последних. Общность этиологических и патогенетических факторов представленных выше заболеваний легких позволяет легче понять место нанокompозитов фуллеренов в их терапии.

Глава 2. ФУЛЛЕРЕНЫ

2.1. История открытия и использования в медицине

Фуллерены – это группа специфических молекул, состоящих только из атомов углерода, которые образуют каркас из 12 пятиугольников и нескольких шестиугольников. Происхождение термина «фуллерен» связано с именем американского архитектора Ричарда Бакминстера Фуллера, конструировавшего полусферические архитектурные конструкции, представленные в виде шестиугольников и пятиугольников [8].

История применения фуллеренов в терапии различных заболеваний началась на 4 века раньше их открытия, со времени первого официального упоминания использования шунгита (фото 1), специфичной углеродосодержащей (фуллеренсодержащей) породы, получившей свое название от карельского поселка Шуньга, стоящего на берегу Онежского озера (фото 2).



Фото 1. Шунгит.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

Действительно, такое упоминание о чудодейственной силе шунгита относится к началу XVII века и связано с именем царицы Марфы Ивановны (боярыни Ксении Романовой, фото 3). Будучи в изгнании в Толвуйском погосте в Заонежье, великая «инокиня» была на грани смерти от постигшей ее припадочной болезни. Однако после неожиданного помилования, которое даровал ей Борис Годунов, местные крестьяне пока-

зали боярыне целебный чудодейственной силы «источник, настоящий на черном камне», водами которого сами исцелялись с незапамятных времен. «Живая» вода помогла боярыне излечиться и родить сына. Семеро детей, которых родила она до ссылки, умерли еще в младенчестве. А новорожденный – Михаил Федорович Романов – стал основателем царской династии, правившей на Руси более 300 лет (фото 4). В память о боярыне Ксении чудодейственный источник был назван «Царевен ключ», который вскоре был забыт, и водой его пользовались лишь немногочисленные жители близлежащих хуторов.



Фото 2. Поселок Шуньга. ООО НПК «Карбон-Шунгит»

О чудодействии «живой» воды вспомнили намного позже, спустя столетие. В 1714 г. Петр I основал в здешних краях медеплавильное производство. Предание гласит, что один из рабочих, страдавший тяжелой болезнью, обнаружил в Ревболоте, откуда возили руду для завода, другой источник, водами которого исцелился за три дня. Узнав об этом, Петр велел исследовать источник, чьи воды протекали через залежи шунгита.



Фото 3. Боярыня Ксения Романова **Фото 4.** Михаил Федорович Романов

Проведенные исследования показали, что вода имеет «великую силу» против малокровия, цинги, водянки, болезней печени и многих других. Целебной водой лечили простых людей от самых различных заболеваний, и все они бесследно проходили в течение 2–3 недель.

Испытав на себе чудодейственную воду, Петр отдает приказ построить рядом с источником дворец и организовать курорт, ставший первым российским курортом под названием «Марциальные воды». Считается, что данное название, посвященное богу войны Марсу, курорт получил потому, что на водах лечились раненые и больные солдаты Петра. Узнав об уникальных антисептических свойствах камня, наделявших воду великой силой, Петр приказал каждому из своих солдат носить кусочек шунгита (это название появилось позднее, в те времена он назывался аспидным камнем) в походных ранцах. Опуская в котелки с водой кусочки камня, солдаты получали свежую, обеззараженную воду [4, 224].

Во многих исторических документах можно найти ссылки на тот факт, что император даже издал специальный указ, предписы-

вающий солдатам пить только воду, продезинфицированную шунгитом. Данные документы свидетельствуют и о том, что во время Полтавской битвы, которая совпала с очень жарким летом 1709 г., водные источники зацвели, и вода из них была небезопасна для здоровья. Документально зафиксирован тот факт, что в шведской армии были очень часты случаи желудочных отравлений, от которых страдал и сам шведский король. В то же время в российской армии почти не было отмечено желудочных расстройств. Считается, что от массового недомогания армию спас именно аспидный камень, которым пользовались солдаты и сам император.

В 1717–1719 гг. изучением состава марциальных вод по поручению Петра I занимались лейб-медики Р. Арескин и Л. Блюментрост, признавшие воды полезными для лечения ряда заболеваний. Следствием этого стало издание Петром указов об открытии «Марциальных вод» и «Правил дохтурских, как при оных водах поступать» [7].

В эти же годы была опубликована статья «Подлинные дознания о действии марциальной Кончезерской воды», в которой содержатся девять кратких описаний заболеваний с их исходами после лечения марциальными водами.

В двадцатых годах XVIII века Петр I неоднократно лечился на «Марциальных водах». Для царя и его семьи на курорте были построены дворцы, которые, однако, быстро пришли в запустение после смерти императора. Прекратил свое существование и курорт «Марциальные воды» [224].

Спустя десятилетия, в середине XVIII века Елизавета Петровна пыталась возродить первый российский курорт. Однако посланный в Олонецкий край лейб-медик Бугаев вернулся к императрице с заключением, что вода из местных источников не обладает никакой целительной силой. Историки утверждают, что это исследование проводилось, как теперь говорят, «на заказ», и результаты были подтасованы в интересах импортеров, ввозивших в то время дорогую минеральную воду из-за границы. В результате деятельность курорта была приостановлена более чем на полтора века. Большинство зданий и дворцов было разобрано. И только в 1910 г.

в честь празднования 300-летия дома Романовых строительство было возобновлено.

Официальный упадок курорта никак не повлиял на местных жителей, они продолжали пользоваться живительной водой его источников. Периодически возрастал интерес к ним и ученых. Так, в одном из трудов начала прошлого века, посвященном лечебным водам, грязям и морским купаниям в России и за границей, подробно характеризуются воды Марциального месторождения и сказано, что по многим параметрам они значительно превосходят воды всемирно известных курортов Спа и Мариенбада.

Новую жизнь курорт получил в 30-е гг. XX века благодаря деятельности С. А. Вишневого. Он организовал экспедицию по изучению марциальных вод, результаты которой подтвердили их уникальные целебные свойства. Однако в то время восстановлению курорта помешала война, и оно началось лишь в 1960 г., но еще в течение 30 лет оставалась неизвестной природа лечебного действия шунгита [224]. Развитие органической химии позволило дать ответ на этот вопрос.

Так, в середине 1960-х гг. Дэвид Джонс сконструировал замкнутые сфероидальные клетки из свернутых особым образом графитовых слоев. Было показано, что в качестве дефекта, внедренного в гексагональную решетку обычного графита и приводящего к образованию сложной искривленной поверхности, может быть пятиугольник.

В начале 1970-х гг. химик-органик Е. Осава предположил существование полый, высокосимметричной молекулы C_{60} , со структурой в виде усеченного икосаэдра, похожей на футбольный мяч. Чуть позже (1973 г.) российские ученые Д. А. Бочвар и Е. Г. Гальперин сделали первые теоретические квантово-химические расчеты такой молекулы и доказали ее стабильность.

В 1985 г. коллективу ученых: Г. Крото (Англия, Сассекский университет), Хит, О'Брайен, Р. Ф. Керл и Р. Смолли (США, Университет Раиса) удалось обнаружить молекулу фуллерена при исследовании масс-спектров паров графита после лазерного облучения твердого образца (рис. 5–7).

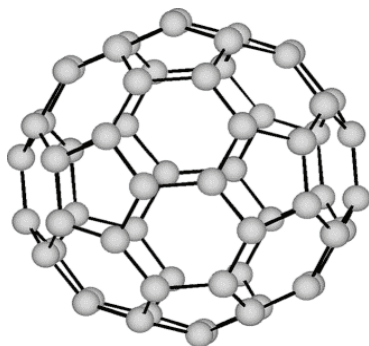


Рис. 5. Шаростержневая модель молекулы фуллерена-60 [300]

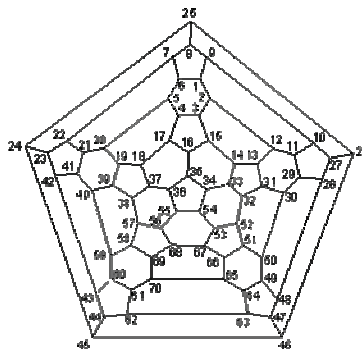


Рис. 6. Диаграмма Шлегеля для нумерации атомов фуллерена-70 [300]

В 1990 г. впервые предложен способ получения и выделения твердого кристаллического фуллерена В. Кречмером и Д. Хафманом с коллегами в институте ядерной физики в г. Гейдельберге (Германия).

В 1991 г. японский ученый Иджима на полярном ионном микроскопе впервые наблюдал различные структуры, составленные, как и в случае графита, из шестичленных колец углерода: нанотрубки, конусы, наночастицы.

В 1992 г. в природном углеродном минерале – шунгите были обнаружены природные фуллерены (C_{60}) (фото 5).

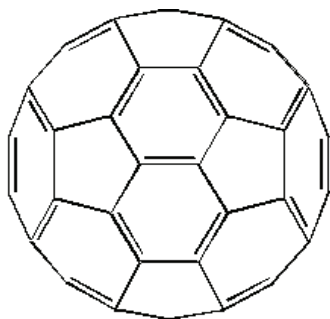


Рис. 7. Проекционная формула фуллерена-60 [300]



Фото 5. Нанодифракционная картина шунгитового углерода (зонд 0,3–0,7 нм.).
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

В 1997 г. Р. Е. Смолли, Р. Ф. Керл, Г. Крото получили Нобелевскую премию по химии за изучение молекул C_{60} , имеющих форму усеченного икосаэдра [70].

Сейчас фуллерены интенсивно изучают в лабораториях разных стран, где пытаются определить условия их образования, структуру, свойства и возможные сферы применения [7, 8, 22, 224]. В частности, научно-производственный комплекс «Карбон-Шунгит» с 1991 г. занимается разработкой единственного в мире месторождения шунгитовых пород, имеет лицензию на его освоение, ноу-хау по многим направлениям практического использования шунгитовых пород и ведет научный поиск по расширению сфер их практического применения (фото 6–12).

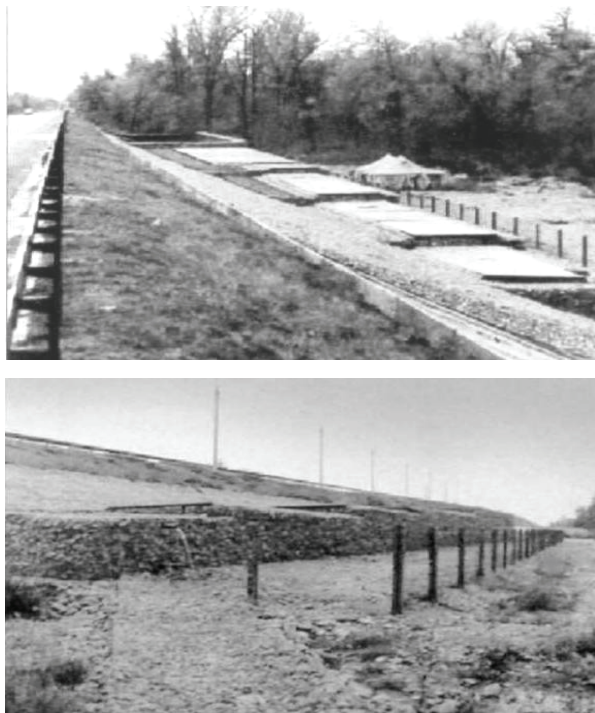


Фото 6. Шунгитовые фильтры на пересечении автомагистрали с р. Клязьмой. ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 7. Бытовой шунгитовый фильтр «Царевен ключ». ООО НПК «Карбон-Шунгит»

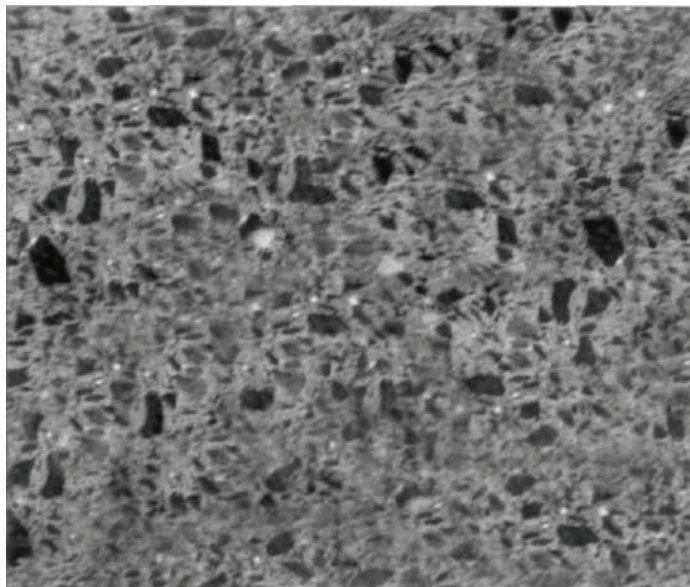


Фото 8. Шунгитовый радиоэкранирующий материал. ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 9. Экспериментальная лаборатория с экранированным помещением из монолитного шунгитобетона.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 10. Добыча шунгитовых пород открытым способом.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 11. Эскавация горной массы и доставка на дробильно-сортировочный комплекс. ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 12. Дробление и фракционирование шунгита.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

Производственная мощность предприятия по добыче и переработке шунгита – 200 тыс. т в год. Утвержденные запасы пород Зажогинского месторождения – 35 млн т.

2.2. Общая характеристика фуллеренов

Фуллерены – это группа специфических молекул, состоящих только из атомов углерода, которые объединены между собой чередующимися одинарными и двойными связями в единые сферические каркасы. Сопряженность одинарных и двойных связей в молекулах фуллеренов придает им так называемые псевдоароматические свойства, что обуславливает способность участвовать в различных реакциях присоединения. Как было отмечено выше, своим названием эти соединения обязаны инженеру и дизайнеру Р. Бакминстеру Фуллеру, чьи архитектурные конструкции построены по принципу сетчатых сферических поверхностей. Точную копию молекулы фуллерена C_{60} представляет собой крышка футбольного мяча, поэтому он иногда называется «*soccer ball*». Среди фуллеренов молекула C_{60} обладает наиболее высокой симметрией и имеет структуру правильного усеченного икосаэдра, в котором атомы углерода располагаются на сферической поверхности в вершинах 20 правильных шестиугольников и 12 правильных пятиугольников так, что каждый шестиугольник граничит с тремя шестиугольниками и тремя пятиугольниками, а каждый пятиугольник граничит только с шестиугольниками. Так как в молекуле C_{60} каждый атом углерода находится на вершине двух шестиугольников и одного пятиугольника, он принципиально не отличим от других атомов углерода. Впервые фулленены были открыты в 1985 г. Х. Крото, Хит. О'Брайен и Р. Смолли, а в 1992 г. их обнаружили в древних пластах земной коры, шунгите, позже в метеоритном веществе. Открытие фуллеренов удостоено Нобелевской премии по химии за 1996 г. и стало одним из ярких научных достижений конца XX века. Наиболее полно изучен фуллерен C_{60} или бакминстерфуллерен. Размер такой молекулы – приблизительно 10 Å. Если в пионерских работах будущих нобелевских лауреатов речь шла о доказательствах существования лишь двух фуллеренов – C_{60} и C_{70} (рис. 8, 9), то в настоящее время известны фулленены: C_{76} , C_{82} , C_{84} , а также с большим числом атомов углерода, вплоть до 256, которые именуют гигантскими фуллеренами [6, 8, 22, 225–227].

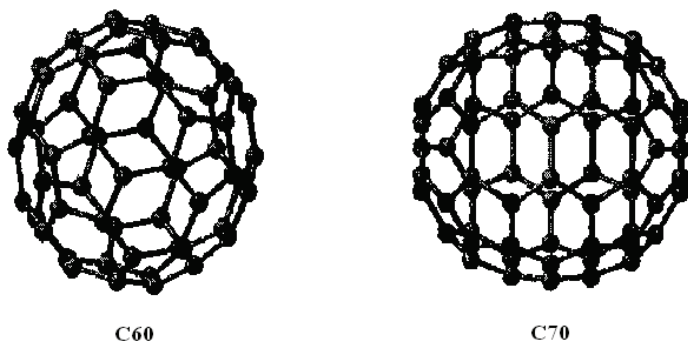


Рис. 8. Сравнительные размеры C₆₀ и C₇₀ [22]

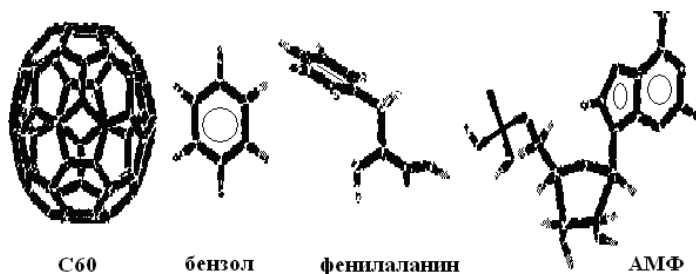


Рис. 9. Сравнение размеров различных органических молекул [22]

2.2.1. Водорастворимость

Первоначально сообщение об обнаружении в шунгитовой породе фуллеренов в 1992 г. вызвало немало сомнений, что объяснялось скептиками сложными условиями их образования при искусственном синтезе. Проведенные в дальнейшем дополнительные исследования подтвердили наличие наночастиц углерода в шунгите. В настоящее время существуют многочисленные публикации, подтверждающие наличие фуллеренов в шунгите. Так в работе «Применение шунгитового углерода в восстановительной переработке угля на примерах реакций с модельными соединениями» заведующая лабораторией «Шунгита» Института геологии КарНЦ РАН (г. Петрозаводск) Н. Н. Рожкова и соавт. со ссылкой еще на

13 исследовательских работ других ученых пишут о присутствии в шунгитах C_{60} [228]. При этом важно отметить существование различных типов шунгита, что в свою очередь предполагает различное содержание в них фуллеренов, от крайне низкого до достаточно высокого, что отражено в работе Н. Н. Рожковой и Г. В. Андриевского «Нанокolloиды шунгитового углерода. Экстракция фуллеренов водосодержащими растворителями» и в труде В. А. Резникова и Ю. С. Полеховского «К вопросу о концентрации и распределении фуллеренов в заонежских шунгитах» [229, 230].

В настоящее время факт существования фуллеренов в шунгите уже не вызывает сомнения, однако, до сих пор спорной оставалась возможность получения их водных растворов без применения растворителей и поверхностно активных веществ (ПАВ), т. е. естественным путем. Анализируя работу Н. Н. Рожковой и Г. В. Андриевского, можно выделить ряд утверждений, характеризующих сказанное: «особый интерес представляют водорастворимые формы фуллеренов, получаемые без участия стабилизаторов и ПАВ» и «разрушение таких донорно-акцепторных комплексов и, собственно, экстракция фуллеренов из шунгита должны происходить намного легче в полярных средах (водных), чем в неполярных». Это было установлено в ходе проведенных исследований [230].

Применяемые в промышленных целях методы экстракции (с использованием растворителей и ПАВ) фуллеренов позволяют получить их водные растворы с концентрацией до 0,1 мг/мл. Однако, как было выяснено, в случаях, когда специальные методы не используются, а происходит естественное вымывание водой фуллеренов из шунгита, их концентрация в воде оказывается на порядок ниже. Так, в работе А. А. Хадарцева при описании принципа действия шунгитовых фильтров сообщено, что «шунгиты являются не только хорошими сорбентами, но и обеспечивают выделение в воду фуллеренов в комплексе с органическими молекулами». При этом в работе самих фильтров не применяется никаких специальных методик для выделения фуллеренов в воду, а происходит процесс их естественного вымывания водой при функционировании бытовых очистительных устройств [231]. О возможности получения водных растворов фуллеренов из шунгита без использования

каких-либо солюбилизаторов и химической модификации пишет также Г. В. Андриевский. Автор объясняет феномен растворимости фуллеренов в воде: «раствор гидратированных фуллеренов одновременно сочетает в себе и свойства истинных растворов, и коллоидных систем. Все это обусловлено тем, что единичная молекула C_{60} фуллерена в растворах способна одновременно проявлять свойства и как молекулы, и как коллоидной частицы» [232].

Следует отметить, что характер взаимодействия наночастиц шунгита с водой и связанные с ним эффекты гидратации остаются пока в определенной степени непонятными [233–235], но это не может поставить под сомнение сам факт получения водных растворов фуллеренов без использования каких-либо солюбилизаторов и химической модификации, и требует дальнейших научных исследований.

Многовековой опыт использования шунгита в медицинской практике показывает достаточность естественного фонового содержания фуллеренов в воде, хотя и здесь возможно моделирование растворов с различными концентрациями C_{60} , зная закономерности выделения фуллеренов в воду. Этому посвящена работа М. С. Копяткевича и А. А. Суханова, в которой показано, что вымывание фуллеренов из шунгита (75 г/100 мл) имеет временную зависимость. Авторами установлено, что «скорость перехода материала шунгита, приводимая на 1 кг навески, составляет 80 мг/сут., где 14% приходится на фуллерены» [236].

Параллельно изучению возможности получения водных растворов фуллеренов шунгита также проводились исследования по получению аналогичных растворов, но с синтетическими аналогами этих соединений. Прежде всего данное направление связано с получением модифицированных форм C_{60} . Первая работа по химической модификации фуллерена появилась уже в 1990 г. и положила начало лавине работ по химии фуллеренов. В результате к концу 1995 г. были выявлены основные закономерности участия C_{60} в различных реакциях, поэтому большинство исследований последних лет было сконцентрировано на целенаправленном синтезе производных фуллерена, обладающих теми или иными заданными свойствами.

Ниже приведены реакции (схема 2), наиболее часто используемые для получения водорастворимых экзопроизводных фуллеренов, пригодных для биологических исследований. К ним относятся реакции фуллерена с производными малоновой кислоты (реакция Бунгеля–Хирша), с диазосоединениями или азидами (реакция Вудля), приводящие к метанофуллеренам, а также с азометинидами (реакция Прато) и реакция Дильса–Альдера, приводящая к пирролидинофуллеренам и циклогексенофуллеренам, соответственно. Следует отметить, что химическая модификация фуллерена, хотя и позволяет добиться его растворимости в воде, но вносит изменения в его биологическую активность, а иногда ставит под вопрос применение продукта реакции вследствие его токсических эффектов [22]. В этой связи заслуживают внимания стабильные коллоидные растворы (дисперсии) фуллерена в воде (табл. 10).

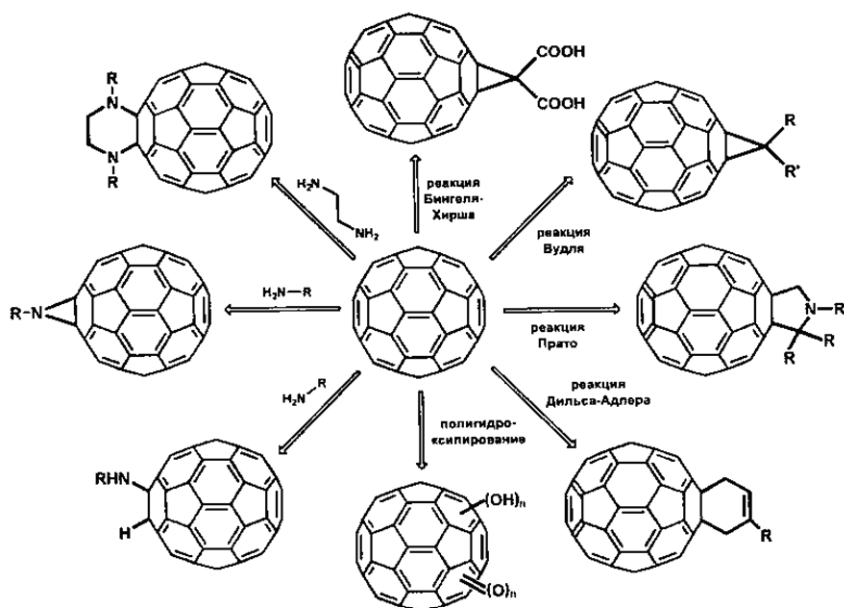


Схема 2. Основные реакции фуллеренов, используемые в синтезе водорастворимых производных для биологических исследований [22]

Таблица 10

**Методы приготовления и характеристики водных дисперсий
фуллеренов [22]**

Ссыл-ка	Как получе-но	Что полу-чено	Состав	Концен-трация фуллерена	Примеси органических растворителей
237	Измельчение порошка фуллерена C_{60}	Суспензия фуллерена C_{60} в воде	Частицы 1–100 нм 20% < 1 нм, 60% 1–20 нм, 20% > 20 нм	1 мг/мл	нет
238	Длительное перемалывание фуллерена C_{60} с водой	Стабильная суспензия (2 месяца)	Частицы 7% 1650–1000 нм, 43% 500–1000 нм, 28% 250–450 нм, 22% менее 200 нм	–	нет
239	Раствор C_{60} (0,15 мг) в бензоле приливали к 10 мл тетра-гидрофурана, к смеси добавляли 100 мл ацетона и 150 мл воды, далее отгоняли органические растворители	Стабильная коллоидная суспензия (до 3 месяцев)	Частицы 250–350 нм	2,1 мкМ	да
240	Раствор C_{60} (и / или C_{70}) в толуоле прибавляли к большому объему другого органического растворителя (например, ацетонитрила)	Стабильная коллоидная суспензия (несколько месяцев)	Средний размер частиц для C_{60}/C_{70} около 200 нм, для C_{70} около 300 нм, для C_{60} около 400 нм	0,01 г/л	да

Ссылка	Как получено	Что получено	Состав	Концентрация фуллере-на	Примеси органических растворителей
241	Прямое смешение насыщенного раствора C_{60} (и/или C_{70}) в ТГФ с водой с последующим удалением ТГФ продувкой током азота	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 месяцев)	Частицы около 60 нм	$5 \cdot 10^{-6}$ М	да
242	«—»	«—»	Частицы 25–500 нм	—	да
243	Обработка ультразвуком смеси раствора фуллеренов C_{60} и C_{70} в толуоле с водой	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 месяцев)	Частицы 3,4–72 нм	До 2,2 мМ	нет
244	Перемешивание кристаллического фуллерена с водой (2 недели)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы от 50 нм до 1 мкм	—	нет
245	Перемешивание кристаллического фуллерена с водой при освещении (2 месяца)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы 10–200 нм	$0,5 \cdot 10^{-6}$ М	нет

Действительно, фуллерен C_{60} (и, по крайней мере, C_{70}) способен образовывать стабильные «гидрофильные» коллоидные растворы, называемые дисперсиями. На сегодняшний день известны три варианта получения таких дисперсий: смешиванием раствора фуллерена в органическом растворителе с водой с последующей

отгонкой органических растворителей, обработкой ультразвуком смеси раствора фуллерена в толуоле (или бензоле) с водой и просто при длительном перемешивании фуллерена с водой.

Таким образом, возможность получения водных растворов фуллеренов различной концентрации позволяет индивидуально, в зависимости от возраста и заболевания, подходить к их дозировке, однако, моделирование эффекта в системах «доза – эффект» и «кратность введения – терапевтическая концентрация» требует проведения дополнительных исследований.

*2.2.2. Получение растворов природных (шунгитовых) фуллеренов.
Время безопасного настаивания раствора с учетом вымывания
солей тяжелых металлов из шунгита*

Как было установлено, вымывание фуллеренов из шунгита имеет временную зависимость, и для получения более концентрированных растворов следует стремиться к увеличению времени контакта воды с фуллеренсодержащей породой, однако, с увеличением экспозиции ожидается и рост концентраций тяжелых металлов в получаемых путем простого настаивания растворах C_{60} из-за их выхода в воду, что предполагает временные ограничения контакта воды с шунгитом.

Загрязнение водной среды металлами, особенно тяжелыми, вносит грубые изменения в естественный фон содержания химических веществ в ней, и таким образом ухудшает текущую ситуацию по здоровью, с одной стороны, и способствует формированию новой патологии – с другой.

Тяжелые металлы – это элементы с массой атома больше 50 ед. Принято считать, что они обладают только токсическими эффектами в отношении биологических объектов, однако, хорошо известна значимость многих из них для нормального функционирования клеток и тканей организма человека, а также их важная роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе и болезней органов дыхания. Так, Cu, Zn, Fe и Mn являются кофакторами ферментов антирадикальной системы организма человека и животных, при недостатке Zn, Cu и Li наблюдаются иммунодефицитные состояния,

кроме того, Li оказывает положительное влияние на реологические свойства крови, что влияет на исход острых воспалительных процессов в легочной ткани [246–265]. Действительно, анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией, достоверно (в 34,6%) наблюдалось развитие хронического бронхита, в то время как при нормальном кровотоке только в 13,3% [266–272].

При искусственно вызываемых медьдефицитных состояниях у млекопитающих наблюдалось развитие первичной эмфиземы легких (ХОБЛ) в результате резкого уменьшения в них эластина за счет инактивации лизиноксидазы, депрессии супероксиддисмутазы и связанной с ней интенсификацией ПОЛ, ведущей к деструкции $\alpha 1$ -антипротеазного ингибитора и активации протеолиза [273–277].

Следует отметить, что воздействия некоторых металлов, не относящихся к незаменимым элементам (серебро, золото), при попадании в организм не изучены. Все это делает неоднозначным решение вопроса о коррекции содержания металлов в питьевой воде в рамках их диапазона норм, т. е. следует ли стремиться к их нижним или верхним границам.

Наиболее токсичны из тяжелых металлов Cr, Pb, Mo, Cd, Ta. Польские ученые Z. Zukovska-Wieszcek, D. Novacowski в 1982 г. провели ранжирование тяжелых металлов по потенциалу загрязнения на 4 группы. К группе с очень высоким потенциалом загрязнения отнесены Hg, Cd, Pb, Cu, Ta, Cr, a Su, Au, As и Li вошли в группу со средним потенциалом. Из первой группы 4 металла (Pb, Cd, Cr и Hg) образуют наиболее токсические соединения [278–294].

В рамках целевой программы «Обеспечение населения России качественной питьевой водой» (постановление Правительства РФ № 292 от 06.03.1998 г.) разработан комплекс мероприятий по ее реализации. Одним из вариантов достижения поставленной цели стала разработка промышленных и бытовых сорбционных фильтров для очистки воды. К преимуществам сорбционного метода

относятся возможность удаления загрязнений чрезвычайно широкой природы практически до любой остаточной концентрации независимо от их химической устойчивости, отсутствие вторичных загрязнений и управляемость процессом. Под сорбционной очисткой воды обычно понимают сорбцию (концентрирование) веществ на поверхности или в объеме пор твердого материала [295].

До последнего времени использовались фильтры, где в качестве адсорбента использовался активированный уголь. Однако, как было выяснено, применение таких фильтров представляет опасность, так как при прохождении воды через активированный уголь последний в небольших количествах вымывается (эффект пыления) и при кипячении вступает во взаимодействие с хлором, что в свою очередь приводит к образованию диоксина, агента токсически действующего на генетический материал клеток. Более того, данный вариант фильтров опасен в биологическом плане из-за того, что уголь представляет собой благоприятную среду для размножения ряда патогенных для организма человека микроорганизмов. Эти обстоятельства заставили сделать выбор в пользу шунгитов, которые являются хорошими адсорбентами и лишены вышеуказанных побочных эффектов, кроме того, в процессе прохождения воды через шунгит, последняя структурируется и насыщается фуллеренами, наночастицами с широким спектром биологической активности. Вымывание фуллеренов из шунгитовой породы, как было установлено в исследованиях, прямо зависит от площади (фракции шунгита) и времени контакта породы с водой и составляет 0,1 мг/л/сут.

Анализ водопроводной воды (табл. 11, 12), прошедшей через шунгитовый фильтр, показал, что он хорошо очищает ее от тяжелых металлов (Cd, Pb и Co) с удалением, в том числе Mn, Cu и Zn, играющих важную роль в патогенезе БОД, и при этом происходит насыщение воды Si, K, S, Ca и Mg. Использование в течение 3–4 месяцев воды, прошедшей через шунгитовый фильтр и обогащенной указанными биоэлементами, положительно коррелировало с редукцией клиники бронхиальной астмы и аллергодерматозов у данных контингентов пациентов [4].

Таблица 11

Показатели качества и кондиционирования водопроводной воды с помощью бытового шунгитового фильтра

Компонент	Исходная водопроводная вода, мг/л	Очищенная вода, мг/л
Кремний	< 0,1	1,3
Алюминий	0,4	< 0,005
Железо	0,58	< 0,001
Марганец	0,04	< 0,001
Медь	0,005	< 0,001
Кадмий	0,0008	< 0,0001
Цинк	0,2	< 0,001
Кобальт	0,01	< 0,001
Кальций	10	20
Магний	2,1	3,6

Таблица 12

Динамика вымываемости биогенных элементов в воду из загрузки фильтра (шунгитового) бытового «садоводческого»

Компонент	Норматив (мг/л)	Содержание в фильтрате (мг/л)					Контроль (водопроводная вода)
		Исходное	через 1 мес.	через 2 мес.	через 3 мес.	через 4 мес.	
Si	10,0	7,0	7,2	6,3	5,2	5,0	1,0
K	50,0	7,5	6,0	3,5	1,4	1,2	0,5–1,6
Na	200,0	40,0	32,6	25,0	11,0	10,0	9,0
S	500,0 (по SO ₄)	250	250	250	190	180	120
Ca	30,0	20,0	20,0	18,5	18,5	18,0	10,0

Известно, что в лечебной практике у пациентов с бронхолегочной патологией нередко применяются шунгитовые 1–5 суточные настои, как ингаляционно, так и *per os*. Однако, преследуя цель получения более высоких концентраций фуллеренов в растворе, не учитывается вымывание из породы ряда тяжелых металлов, что создает опасность токсических эффектов их высоких концентраций, с другой стороны, некоторые металлы, диффундирующие в раствор в пределах ПДК, важны в патогенетическом лечении пациентов с болезнями органов дыхания.

Авторами выполнена работа по уточнению времени безопасного настаивания дистиллированной воды на шунгите (табл. 13; 300 г шунгита /3000 мл H₂O) с точки зрения вымывания металлов из фуллеренсодержащей породы.

Таблица 13

Химический состав шунгита, используемого в качестве сорбента [295]

№	Компоненты	Символ	Содержание, масс. %
1	Оксид алюминия	Al ₂ O ₃	4,05
2	Оксид железа	Fe ₂ O ₃	1,01
3	Оксид железа	FeO	0,54
4	Оксид калия	K ₂ O	1,23
5	Оксид кальция	CaO	0,12
6	Оксид кремния	SiO ₂	56,46
7	Оксид магния	MgO	0,56
8	Оксид марганца	MnO	0,12
9	Оксид натрия	Na ₂ O	0,36
10	Оксид титана	TiO ₂	0,24
11	Оксид фосфора	P ₂ O ₅	0,05
12	Барий	Ba	0,32
13	Бор	B	0,004
14	Ванадий	V	0,015
15	Кобальт	Co	0,00024
16	Медь	Cu	0,0037
17	Молибден	Mo	0,0011
18	Мышьяк	As	0,00025
19	Никель	Ni	0,0085
20	Свинец	Pb	0,0023
21	Сера	S	0,57
22	Стронций	Sr	0,001
23	Углерод	C	26,26
24	Хром	Cr	0,0078
25	Цинк	Zn	0,0067
26	Влажность	H ₂ O'	0,75
27	Влажность	H ₂ O*	1,40
28	Потери при прокаливании	ППП	32,71

Исследование выполнено на базе комплексной испытательной аналитической лаборатории ООО «Белгородгеология». В качестве методов анализа были применены: эмиссионная спектрометрия на

аппарате СТЭ-1, титриметрический и спектрофотометрический методы на приборе СФ-18. Спектральный анализ шунгита был выполнен на базе нанолаборатории БелГУ. Спектр характеристического рентгеновского излучения регистрировался с помощью энергодисперсного анализатора фирмы EDAX (рис. 10, табл. 14). Шунгит представлял собой сильно агломерированный порошок. Величина агломератов составляла от долей микрона до нескольких десятков микрон. Размер частиц шунгита был менее 50 нм (фото 13, 14).

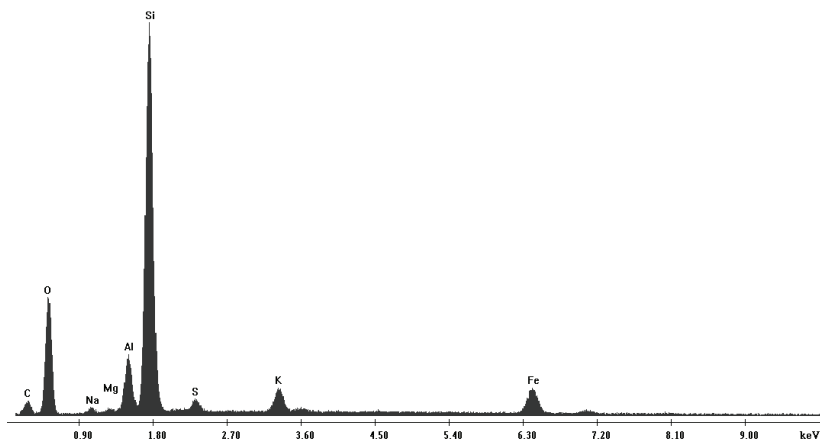


Рис. 10. Спектральный анализ шунгита

Таблица 14

Весовое и атомное соотношение химических элементов в шунгите

Элемент	Весовое соотношение, %	Атомное соотношение, %
C	21,04	31,55
O	39,83	44,83
Na	0,78	0,61
Mg	0,33	0,24
Al	4,14	2,76
Si	26,91	17,25
S (Mo)	1,04	0,58
K	1,90	0,87
Fe	4,04	1,30
Всего	100	100

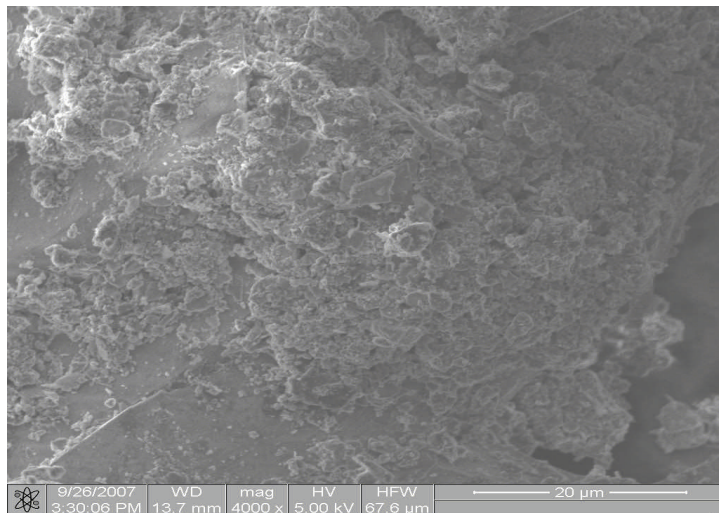
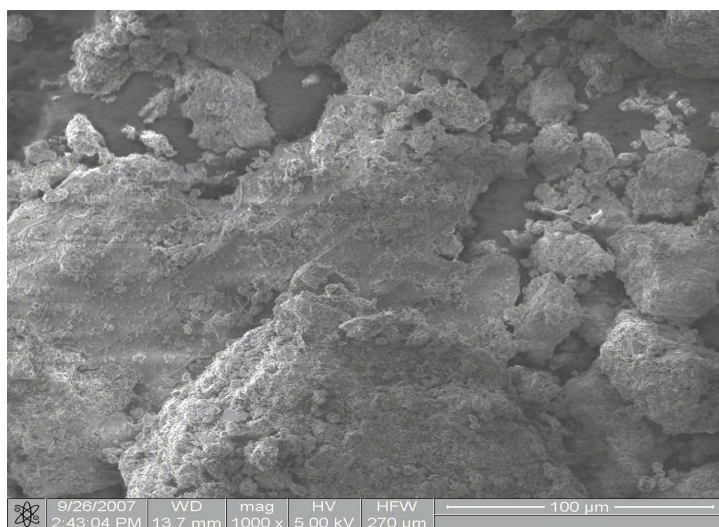


Фото 13. Шунгит представлен агломератами порошка с размером частиц менее 100 мкм

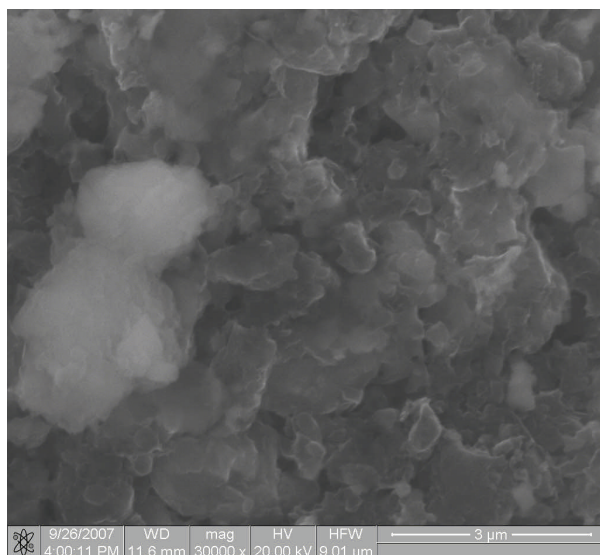
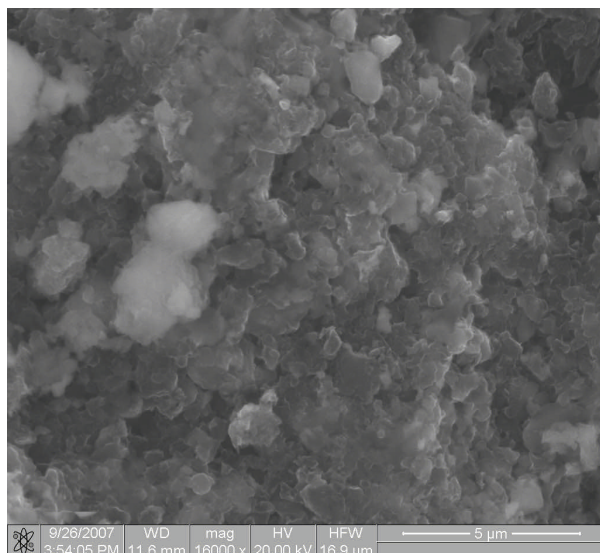


Фото 14. Шунгит представлен агломератами порошка с размером частиц менее 10 мкм

Установлено, что такие химические агенты (табл. 15), как: Ni, V, W, Zr, Nb, Sb, Bi, Co, B, Zn, As, Ge, Be, Ce, La, J, P и Li не вымывались из шунгита. Fe (0,0022–0,09/0,3 мг/л), Mn (0,0007–0,0021/0,1 мг/л), Cu (0,0007–0,0016/1,0 мг/л), Ag (0,000004–0,00001/0,00005 мг/л), Ti (0,002–0,06/0,1 мг/л) и Cd (0,0007–0,0012/0,001 мг/л) вымывались из породы пропорционально времени настаивания, однако, если к пятым суткам концентрации Fe,

Таблица 15

Вымывание химических веществ (макро- и микроэлементов) из шунгитовой породы в зависимости от времени настаивания (мг/л)

Компонент	Исходная водопроводн. вода мг/л	Очищенная вода мг/л	1 сут. раствор мг/л	2-х сут. раствор мг/л	3-х сут. раствор мг/лмг/л	4-х сут. раствор мг/л	5 сут. раствор мг/л	Норматив мг/л
Na	40,0	32,6	–	–	–	–	199,5	200,0
K	7,5	1,2	–	–	–	–	3,36	50,0
Ca	10,0	20,0	–	–	–	–	0,5	30,0
Mg	2,1	3,6	–	–	–	–	0,11	50,0
Fe	0,58*	< 0,001	0,0022	0,0017	0,0023	0,008	0,09	< 0,3
Mn	0,04	< 0,001	0,0021	0,0007	0,0014	0,0021	0,0021	< 0,1
Co	0,01	< 0,001	нет	нет	нет	нет	нет	0,1
Cu	0,005	< 0,001	0,0007	0,0004	0,0005	0,0005	0,0016	< 1,0
Pb	0,0052	< 0,001	0,002	0,001	нет	нет	нет	< 0,01
Zn	0,2	< 0,001	нет	нет	нет	нет	нет	5,0
Cd	0,0008	< 0,0001	0,0007	0,0004	0,0005	0,0005	0,0012*	0,001
Ti	–	–	0,002	0,025	0,015	0,026	0,06	0,1
Cr	–	–	0,05*	0,03*	нет	нет	нет	0,02
Sr	–	–	0,02	нет	нет	нет	нет	0,05
Ba	–	–	0,07	0,01	нет	нет	нет	0,1
B	–	–	нет	нет	нет	нет	нет	0,5
Ag	–	–	0,000004	0,000004	0,00005	0,000005	0,00001	0,00005
Mo	–	–	0,035	0,022	0,025	0,016	0,016	0,07

Примечание. * Различия по сравнению с допустимыми гигиеническими нормами для питьевой воды.

Mn, Ti, Cu и Ag не превышали их допустимые нормы для питьевой воды, то содержание Cd – наоборот. Напротив, концентрации Pb (0,002–0/0,01 мг/л), Cr (0,05–0/0,02 мг/л), Sr (0,02–0/0,05 мг/л), Ba (0,07–0/0,1 мг/л) и Mo (0,035–0,016/ мг/л) в течение времени снижались, что связано с выпадением их в осадок. При этом следует отметить, что содержание Cr в первые двое суток превышало допустимые для него концентрации в питьевой воде. Уровни Na (199,9/200,0 мг/л), K (3,36/50,0 мг/л), Ca (0,5/30 мг/л) и Mg (0,11/50 мг/л) к пятым суткам не выходили за рамки установленных для них норм содержания в питьевой воде. К пятым суткам рН раствора составила – 7,3 (норма 6,5–8,5), а жесткость – 0,04 (норма 1,5–7 мг-экв/л).

С учетом полученных данных о динамике вымывания химических элементов из шунгитовой породы при контакте ее с водой (простое настаивание) авторами сделано заключение, что безопасным временем следует считать 72–96 час.

Важно отметить, что разные варианты контакта воды с шунгитовой породой (настаивание/пропускание через шунгитовый фильтр) обуславливают разницу концентраций одних и тех же элементов в получаемых растворах. Так, при настаивании воды на шунгите к пятым суткам содержание Na составило 199,5 мг/л, в то время как при пропускании водопроводной воды через фильтр – только 32,6 мг/л, а K – 3,36/1,2 мг/л. Напротив, к пятым суткам концентрация Ca при настаивании была на уровне 0,5 мг/л, а при пропускании воды через фильтр – 20 мг/л, Mg – 0,11/3,6 мг/л, соответственно. Таким образом, в одном случае вынос ряда элементов из породы происходит лучше при прохождении через нее воды (фильтрация), а в другом – при длительном контакте (настаивание).

2.2.3. Обоснование неспецифических лечебных свойств немодифицированных гидратированных фуллеренов (местные эффекты)

В классической медицине долгое время использование препаратов в сверхмалых дозах (СМД, гомеопатических или 10^{-12} М и ниже) не имело строгих научных доказательств. Прежде всего это

было связано с ранее неизвестными сложными дозовыми зависимостями действий лекарств, с наличием у них «мертвых зон», т. е. диапазона концентраций веществ, при которых эффекты не регистрировались. Результаты, получаемые в пределах доз до начала «мертвой зоны», не побуждали исследователей уменьшать дозу далее и не давали повода ожидать появления эффектов. Однако в 1983 г. сотрудники Института биохимической физики РАН вместе с коллегами из Института психологии РАН, изучая влияние антиоксидантов на электрическую активность изолированного нейрона виноградной улитки, получили весьма неожиданный результат. Первоначальная доза препарата (10^{-3} М) была не только активной для нейрона, но и довольно токсичной, поэтому пришлось перейти на менее концентрированный раствор. Доза на четыре порядка ниже первоначальной оказалась менее токсичной, но более эффективной. Дальнейшее уменьшение концентрации привело к росту эффекта, он достигал максимума при 10^{-15} М, затем (при 10^{-17} М) снижался до уровня, практически совпадающего с контрольными результатами [296].

Обнаруженный эффект изучали при использовании широкого спектра воздействующих факторов: противоопухолевых и антиметастатических агентов, радиозащитных препаратов, ингибиторов и стимуляторов роста растений, нейротропных препаратов разных классов, гормонов, адаптогенов, иммуномодуляторов, детоксикантов, антиоксидантов, а также ионизирующего, неионизирующего излучений и других. Полученные различными научно-исследовательскими группами результаты позволили сделать вывод, что в проявлениях влияния на клеточный метаболизм СМД биологически активных веществ (БАВ) и физические факторы низкой интенсивности обнаруживают много общих особенностей, которые касаются как их дозовых зависимостей, так и показателей биологической активности.

К числу характерных для эффектов СМД свойств относят:

- немонотонную, полимодальную зависимость «доза–эффект».

В большинстве случаев максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз, разделенных между собой так называемой «мертвой зоной»;

– изменение чувствительности (как правило, увеличение) биологического объекта к действию разнообразных агентов как эндогенных, так и экзогенных;

– проявление кинетических парадоксов, а именно, возможность улавливать клетками эффект СМД биологически активных веществ, когда в организме имеются те же (или подобные) вещества в концентрациях на несколько порядков выше, а также влияние на рецепторы веществ в дозах, более низких, чем константы диссоциации комплекса лиганд–рецептор;

– зависимость «знака» эффекта от начальных характеристик объекта;

– «расслоение» свойств биологически активного вещества по мере уменьшения его концентрации, при этом еще сохраняется активность, но исчезают побочные эффекты;

– для физических факторов усиление эффекта с понижением их интенсивности в определенных интервалах мощности и доз [296].

Для понимания влияния СМД препаратов на биологические объекты, в первую очередь, с кинетической точки зрения нужно объяснить возможность реакций столь малого количества молекул со своими мишенями. При концентрации 10^{-15} М и ниже перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа, и в определенной степени теряется смысл понятия «концентрация», а при содержании вещества в растворе 10^{-20} М и ниже нередко говорят о таких растворах как о «мнимых». На сегодняшний день существует ряд гипотез, пытающихся объяснить характерологические особенности действия СМД БАВ.

Так, механизм СМД пытаются связать с взаимодействием активного и аллостерического центров в молекуле фермента, когда при введении низких доз препарата его молекулы преимущественно связываются с высокоэффективным центром, а при увеличении дозы в реакцию вступает второй ферментный центр. Другое объяснение базируется на «моменте первого достижения», когда биологическая система может реагировать на первые, наиболее быстрые единичные молекулы, а не на их стационарные концентрации. Кроме того, эффекты СМД связывают не с концентрациями, а с их

градиентами в пространстве и времени. Тем не менее, аномальная дозовая зависимость эффектов в области сверхнизких концентраций БАВ зарегистрирована на уровне ответа не только на клетки, ткани, органы или целостный организм (системные эффекты), но и на отдельные биомакромолекулы, что ставит под сомнение данные гипотезы.

Л. А. Блюменфельд в 1993 г. высказал идею о параметрическом резонансе как о возможном механизме действия сверхнизких концентраций БАВ на клеточном и субклеточном уровнях. Он полагал, что параметрический резонанс возникает при совпадении временных параметров запускаемых БАВ внутриклеточных процессов и характерного времени подхода вещества к мишени. В результате связывания БАВ с соответствующими мишенями ферменты (или рецепторы) переходят в конформационно-неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает максимальную активность и эффективность биоэффекта БАВ [382–384].

В настоящее время охарактеризована схема усиления сигнала и сформулировано представление об основных системах, необходимых для реализации эффекта БАВ в СМД. К таким системам относятся:

- а) каскадные системы, амплифицирующие сигнал;
- б) собирательные, конвергентные системы;
- в) накопители и транспортеры сигнальных молекул;
- г) супераффинные рецепторы.

При введении БАВ в СМД в организм животного, клеточную культуру или модельную систему, содержащую суспензию мембран, отмечается изменение структурных характеристик мембран. Изменения структуры мембран могут приводить к изменению функционально-метаболического состояния клетки. Наличие же полимодального характера клеточного ответа можно объяснить сменой механизма действия БАВ в том или ином концентрационном интервале на структуру цитоплазматической и внутриклеточных мембран при взаимодействии молекул БАВ в СМД с белком-рецептором, когда отношение числа молекул действующего

вещества к числу молекул белка-рецептора приблизительно равно $1 : (10^6 - 10^9)$ [385].

Результаты исследований молекулярных эффектов природных антиоксидантов и других БАВ в СМД не могут быть объяснены с позиции классической биохимии. Соотношение лиганд–фермент, равное в среднем одна молекула лиганда на 10^4 – 10^9 молекул фермента, исключает объяснение природы эффекта СМД за счет образования комплекса лиганд–фермент. Биохимические механизмы усиления ответной реакции (например, через системы регуляции циклическими нуклеотидами, а также через фосфатидилинозитольный цикл), применимые к эффектам на клеточном уровне, не могут быть использованы для объяснения эффектов в модельных неклеточных системах. Важным посредником-переносчиком слабых воздействий на биосистемы может являться вода. Динамичная модель бифуркатных водородных связей в кластерах слабых водных растворов открывает путь к пониманию дальнего действия. Окружая молекулу биологически активного вещества, клатраты воды «запечатлевают» ее структуру, и эти отпечатки живут достаточно долго. По-видимому, вода представляет собой единую структуру. Растворение в ней тех или иных веществ приводит к появлению в этой структуре определенных «дефектов», которые способны к длительному существованию и переходам при последующих разбавлениях вплоть до состояния, когда уже отсутствует само вещество. Важное значение при реализации биологических эффектов БАВ в СМД может принадлежать гидратации белковых молекул и нарушению водно-белковых взаимодействий под влиянием тех или иных растворенных веществ. Многие парадоксы СМД, о которых здесь говорилось, весьма логично разрешаются на основе представлений об изменении структуры воды. Например, поддается объяснению тот факт, что знак и направление эффекта зависят в ряде случаев от начальных свойств биообъекта. Если у фермента высокая активность, она снижается, и наоборот. Но самое поразительное, что уровень, до которого она изменяется, один и тот же. Это связано с тем, что в растворе БАВ структура воды изменяет структуру белка одинаковым образом.

Также перестает быть парадоксом эффект воздействия на биоминералы веществ, когда их концентрации на несколько порядков ниже константы диссоциации лиганд–рецептор комплекса или концентрации самого белка [296]. Вероятно, новые возможности в объяснении эффектов БАВ в СМД с точки зрения влияния структуры воды, откроются при изучении действия веществ, близких по структуре и проявляющих одинаковую активность в дозах 10^{-5} – 10^{-4} М, но различающихся тем, что одни из них вызывают эффекты, а другие – нет. Кроме того, заметную роль в реализации БАВ в СМД могут играть мембранозависимые молекулярные системы внутриклеточной сигнальной трансдукции, в частности, фосфолипиды A_2 и C , рецепторные G-белки, протеинкиназы и протеинфосфатазы [386–390].

По своему химическому составу любой живой организм, любая его ткань более чем на 90% состоит из молекул воды, т. е. вода представляет собой основную химическую субстанцию живых систем. По образному выражению лауреата Нобелевской премии А. Сент-Дьердьи: «Вода не только *mater* (мать), но также и *matrix* (матрица) жизни, и биология... не преуспела до сих пор в понимании наиболее основных функций из-за того, что она концентрировала свое внимание только на веществе в виде частиц, отделяя их от двух матриц – воды и электромагнитного поля». Водная среда обуславливает возрастание энтропии при любой реакции биологического синтеза – упорядоченность создаваемой биологической макромолекулы компенсируется деструктурированием окружающей воды. Восстановление нормальной структуры воды, окружающей различные биологические молекулы, протекает с расходом энергии [297–299].

Что такое структурированная вода? Если излагать кратко, утрируя и упрощая модели протекания реальных химических реакций, то структурированность воды можно описать следующим образом: общеизвестная формула H_2O говорит о том, что молекула воды состоит из одного атома кислорода и двух атомов водорода. Рассмотрим, каким образом образуется такая молекула (рис. 11). Атом водорода: положительно заряженное ядро и вращающийся на орбите

электрон. Атом кислорода: положительно заряженное ядро, вокруг которого на трех орбитах вращаются 8 электронов. Но последняя орбита «недостроена» – готова принять 2 электрона от других элементов. Эти электроны кислород перетягивает от двух атомов водорода (по одному от каждого). Таким образом, устанавливается связь между атомом кислорода и двумя атомами водорода. В результате получается молекула H_2O .

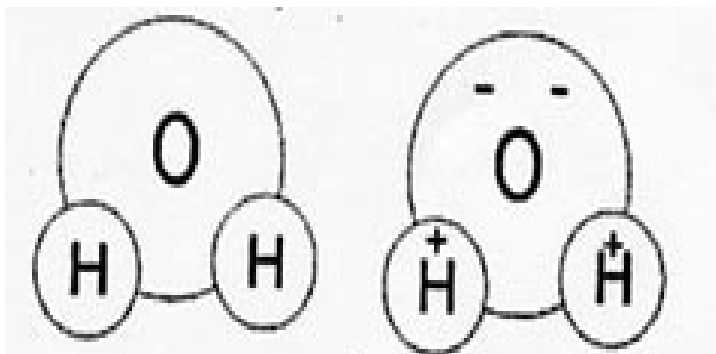


Рис. 11. H_2O (молекула воды) [298]

Атомы водорода отдают электроны атому кислорода. При этом от атомов водорода остаются только ядра, несущие, как было отмечено выше, положительный заряд («+»), а у кислорода, после принятия электронов, получается их избыток (два «-»).

В результате в полученной молекуле – четыре центра образования новых связей, т. е. четыре «островка», которые могут установить новые (водородные) связи с другими молекулами – два положительных и два отрицательных. Разумеется, связи будут установлены островками с противоположными знаками.

На рис. 12 рассмотренная нами молекула (в центре) установила четыре водородные связи с четырьмя другими молекулами. У каждой из этих четырех молекул по три свободных «заряженных» центра – два отрицательных и один положительный, т. е. 12 (4×3) центров образования связей. Указанные 12 центров могут присоединить еще 12 молекул воды (рис. 13).

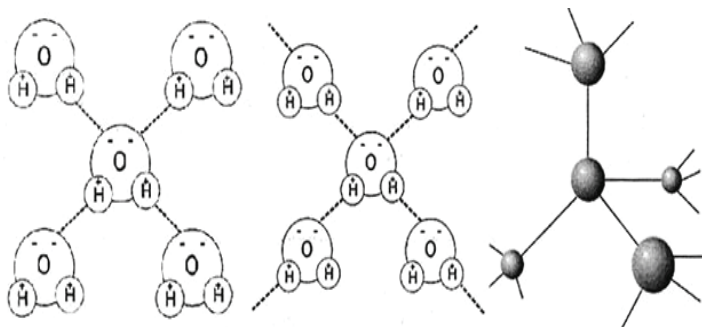


Рис. 12. Образование водородных связей между пятью молекулами воды [298]

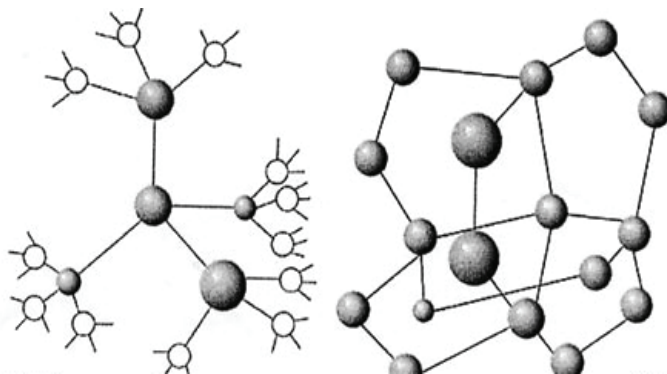


Рис. 13. Образование водородных связей между семнадцатью молекулами воды [298]

Вероятность дальнейших новообразований резко падает и составляет уже настолько малую величину, что усложнения данной конструкции, без привлечения дополнительных факторов, просто не предвидится. Однако в случае появления такой фигуры значительно увеличивается вероятность «схлопывания» ее в полностью построенную фигуру (рис. 14). Изложенное выше показывает принцип построения из единичных молекул H_2O сложных ассоциатов (кластеров) молекул. Именно такая вода, состоящая из кластеров, называется структурированной водой.

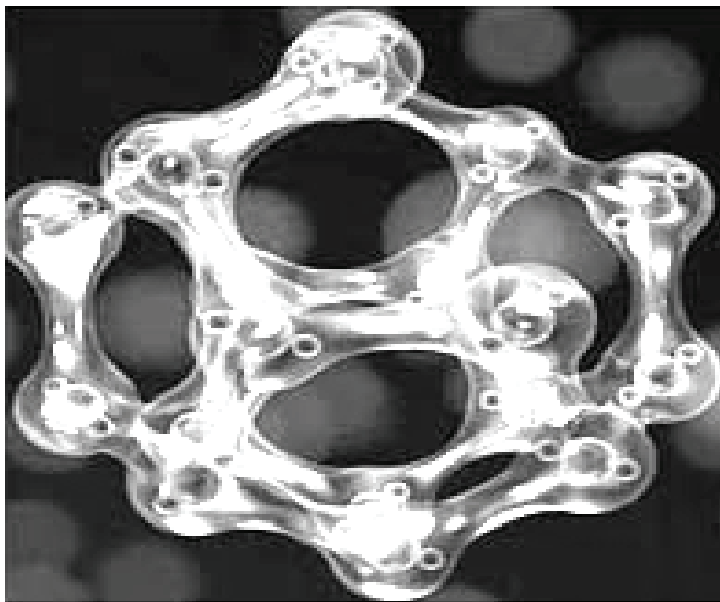


Рис. 14. Водный кластер (компьютерное моделирование) [305]

Образование кластерной воды наблюдается при таянии льда или взаимодействии биологических молекул с водой, что сопровождается структурированием последней в ближайшем окружении белков и нуклеиновых кислот. Давно обнаружено упорядочивающее влияние молекулы ДНК на воду, и, кроме того, показано, что спираль ДНК идеально вписывается в решетку рыхлых льдоподобных кластеров. Есть основания предполагать, что система «биомакромолекула – кластер» наиболее оптимальна для функционирования, когда в наибольшей степени нивелируются деструктурирующие эффекты теплового движения на биосистемы молекулярного уровня. Так, основным источником спонтанных повреждений ДНК являются тепловые флуктуации. Частота тепловых разрывов ДНК должна была бы быть значительно выше, чем реальная частота спонтанных мутаций при 37 °С. С учетом всего сказанного создается непротиворечивое впечатление, что вода с различной

кластерной структурой должна обладать различной физиологической активностью, и для обеспечения оптимальности биологических функций предпочтительнее смещение равновесия в сторону большего кластерообразования [298]. Существуют и другие примеры структурированной воды, в частности, к ней относятся природные минеральные негазированные воды или вода свежесжатых соков.

Особое структурно-функциональное состояние «живой воды» обеспечивается ее взаимодействием с биополимерными структурами, на что давно указывали Д. Н. Насонов, А. С. Трошин, Г. Линг, А. Сцент-Дьерди. Дж. Поллак в 2003 г. обнаружил, что у гидрофильных поверхностей формируется слой пограничной воды, толщиной в десятки и сотни микрон. Свойства воды в нем столь отличны от объемной воды, что пограничная вода должна считаться особой агрегатной фазой жидкой воды. Одна из важнейших ее особенностей – подвижное (возбужденное) состояние электронов, благодаря чему вода обладает электроно-донорными свойствами. Пограничная вода может выступать в роли эффективного восстановителя при наличии адекватного акцептора электронов, а окислительно-восстановительный процесс может служить источником свободной энергии для выполнения той или иной полезной работы.

Естественным акцептором электронов в воде является присутствующий в ней кислород. При наличии сравнительно небольшой энергии активации возможно полное восстановление кислорода электронами, принадлежащими пограничной воде. Формально суммарное уравнение можно записать как:



Столь необычная реакция превращения воды обратно в воду служит источником энергии, так как молекулы воды в левой части уравнения находятся в возбужденном, а в правой – в основном состоянии. Освобождающаяся энергия – это структурная энергия, согласно определению структурной энергии, данному Эрвином Бауэром в 1934 г. Часть полученной свободной энергии может быть направлена на активацию присутствующих в объемной воде других молекул, например CO_2 и N_2 , на инициацию реакций, при

которых образуются органические молекулы и кластеры, формирующие новые домены пограничной воды. Часть энергии может идти на восстановление той пограничной воды, потенциал которой снизился за счет утраты электронов.

Данная система и протекающие в ней процессы отвечают всем трем принципам теоретической биологии Бауэра – принципу устойчивого неравновесия, работы системных сил и увеличения внешней работы, из которых следуют все известные жизненные проявления, включая способность живых систем реагировать на факторы сверхнизкой интенсивности [299, 300].

Целебное действие свежей структурированной природной воды заключается в замене клеточной воды с частично разрушенной структурой на индивидуально структурированную воду, что увеличивает время жизни и эффективность работы абсолютно всех клеток человека. Также оно проявляется в благоприятном комплексном воздействии на весь организм в целом, что позволяет организму самому гасить внутренние очаги патологий. Интересным является тот факт, что получение кластерной воды может осуществляться искусственным образом за счет контакта с различными наночастицами, в том числе фуллеренами.

Так, фуллерены C_{60} , растворенные в органическом растворителе (например в бензоле), добавляются в воду и обрабатываются ультразвуком (метод разработан Г. В. Андриевским и соавт. в 1994 г.) до получения равномерного слабоопалесцирующего на свету прозрачного раствора светлого оранжево-коричневого цвета (возможна темная вишнево-красная окраска, в зависимости от концентрации, фото 15) [301]. Затем раствор центрифугируют, фильтруют, концентрируют, очищают хроматографией с получением водных растворов фуллеренов с концентрацией до 4 мг/мл (5,5 мМ).

При обработке ультразвуком происходит мгновенное замещение сольватной оболочки органического растворителя на сферическую гидратную [301, 302]. Коллоидный раствор гидратированных фуллеренов стабилен. Образовавшийся вокруг фуллерена первый слой воды способен сильно влиять на соседствующую объемную воду и упорядочивать ее структуру в особый сферический кластер

[301]. С использованием широкого набора физико-химических методов Г. В. Андриевским с соавт. были получены данные, на основании которых авторы пришли к выводу, что основным механизмом стабилизации фуллеренов в водных растворах является образование супрамолекулярного комплекса типа $C_{60}@ \{H_2O\}_n$. В данном комплексе молекула фуллерена окружена сферическими слоями взаимодействующих друг с другом молекул воды [301]. В созданной модели первый слой воды содержит 20–24 молекулы H_2O , которые прочно удерживаются у поверхности C_{60} донорно-акцепторными взаимодействиями между неспаренными электронами атомов кислорода молекул воды (донор) и атомами углерода молекулы фуллерена (акцептор). Очевидно, что супрамолекулярные комплексы $C_{60}@ \{H_2O\}_n$ могут ассоциировать друг с другом в водных растворах, и по данным просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ), может образовываться широкий набор сферических кластеров $(C_{60}@ \{H_2O\}_n)_m$.



Фото 15. Флаконы с концентрированным и разбавленным растворами фуллеренов C_{60} в воде

На наличие донорно-акцепторного взаимодействия между водной оболочкой и молекулой C_{60} указывают особенности спектра поглощения в видимой области водных растворов фуллеренов, полученных по методу Г. В. Андриевского. На рис. 15 представлены

спектры поглощения раствора C_{60} в гексане, гидрозоля молекул C_{60} , полученного путем окисления аниона C_{60} кислородом в тетрагидрофуран-водных растворах, обозначенного ChH, и водного раствора фуллеренов, полученного по методу Г. В. Андриевского (C_{60} FWS) [303]. При сравнении данных спектров видно, что в спектре FWS есть пики при 450 нм и 600 нм, указывающие на наличие донорно-акцепторного поглощения гидрозоля фуллеренов в воде, а в правом верхнем углу раствора фуллеренов C_{60} в гексане.

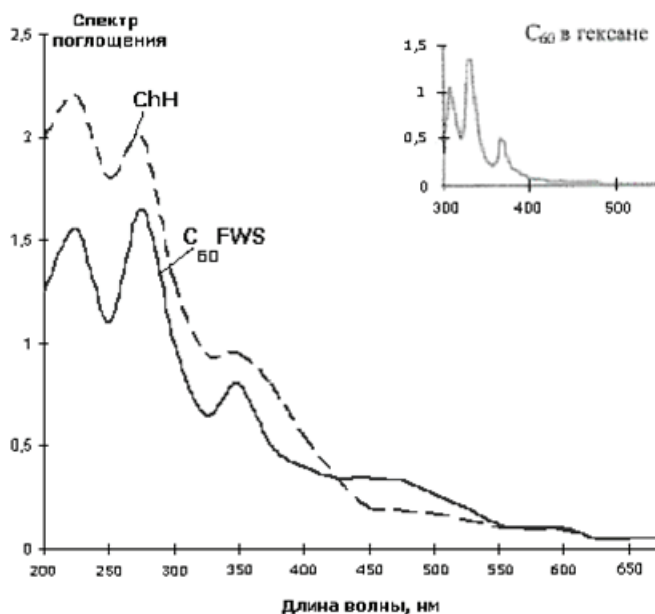


Рис. 15. Спектры поглощения раствора FWS в ультрафиолете и видимой области спектра [303]. Для сравнения пунктиром приведен спектр взаимодействия между водной оболочкой и поверхностью фуллерена, т. е. каждый фуллерен окружен гидратной оболочкой

Другими словами, происходит «схлопывание» объемной воды вокруг сферической молекулы C_{60} с образованием прочной водной сетки. Теперь уже такая вода (24 молекулы) обладает отличными от объемной свойствами (например $T_{пл}$ составляет 2,8 °C) [304].

Фуллерен из такой водной сетки уже практически ничем не извлечь. Например, он не экстрагируется из FWS неполярными органическими растворителями, а его водная оболочка не разрушается даже при нагревании FWS до 100 °С, а также под воздействием многих органических и неорганических соединений. Таким образом, молекулярный раствор C_{60} в воде представляет собой систему упорядоченных кластеров воды, где C_{60} выступает в роли стабилизатора естественных (нативных) сферических водных кластеров.

Английский физик и химик Мартин Чаплин осуществил компьютерное моделирование поведения C_{60} в воде. Согласно его представлениям, вода может формировать квази-сферические структуры – додекаэдры, состоящие из 20 молекул, вокруг которых формируются икосаэдры, состоящие из 60 молекул. C_{60} может замещать додекаэдр в полости икосаэдра, а 20 молекул воды, из которых состоял додекаэдр, идеально подходят для образования ОН...«π» водородных связей с каждым из 20 шестичленных колец фуллерена, располагаясь прямо над таким кольцом. С другой стороны, эти 20 молекул могут быть связаны водородными связями с 60 молекулами внешней икосаэдрической оболочки (рис. 16) [391].

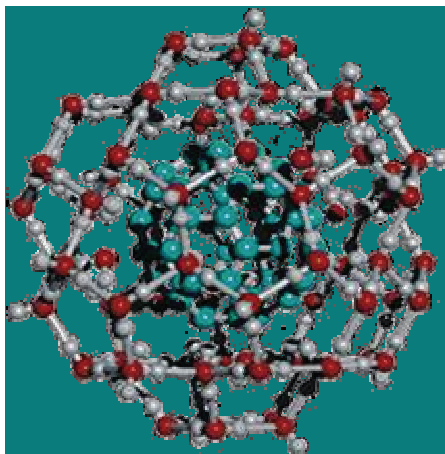


Рис. 16. Компьютерная модель фуллерена с оболочкой из молекул воды. Формула $C_{60}(OH)_6(H_2O)_{80}$ [305]

Растворимость Fn C_{60} можно объяснить тем, что его молекула идеально помещается в икосаэдрический водный кластер, в котором внутренняя полость полностью соответствует по размерам фуллерену C_{60} . При этом, как доказано экспериментально, только 6 ближайших молекул воды активно участвуют в донорно-акцепторных взаимодействиях с молекулой C_{60} , и что приводит к увеличению константы их диссоциации (pK 3,5 вместо pK 7,0, как у обычной воды). Такая организация обеспечивает отрицательно заряженную поверхность кластера, что было подтверждено экспериментально. В такой структуре атомы углерода представляют собой электрон-дефицитные центры и способны взаимодействовать с дополнительными молекулами воды, для которых есть еще место под внешней оболочкой. Повышенная тенденция к ионизации этими связанными с углеродом молекулами воды увеличивает отрицательный заряд на молекуле C_{60} , делая раствор фуллеренов кислым, что было показано Г. В. Андриевским. В концентрированных растворах такие структуры образуют сферические фрактальные кластеры, в которых гидратированные фуллерены объединены друг с другом за счет слияния их водных оболочек, а молекулы самих фуллеренов остаются разделенными прослойками. Компьютерная модель (рис. 17) предсказывает существование таких кластеров, и они действительно наблюдались по данным просвечивающей электронной микроскопии растворов гидратированных фуллеренов. Важно подчеркнуть, что в таких кластерах молекулы C_{60} не контактируют друг с другом непосредственно, а остаются разделенными слоями воды.

Поскольку водно-фуллереновые кластеры отрицательно заряжены, т. е. обладают кислотными свойствами, с понижением pH их тенденция к формированию полиассоциатов увеличивается. На рис. 18 показан график зависимости среднего размера кластеров от pH (слева) и электронно-микроскопические изображения высушенных суспензий C_{60} из растворов с разными значениями pH (справа). Видно, что в диапазоне между pH от 4 до 10 средний размер частиц не меняется, но возрастает при более кислых значениях pH [305].

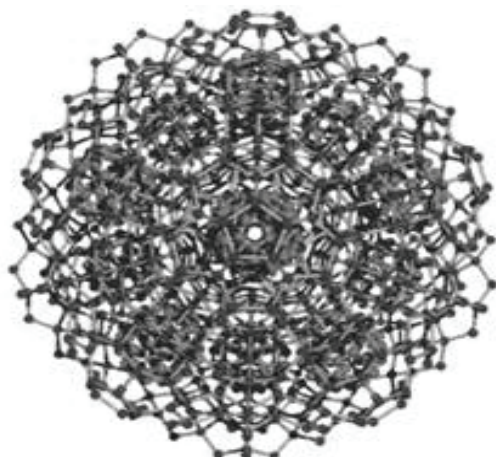


Рис. 17. Компьютерная модель кластера, включающего в себя 12 фуллеренов, объединенных гидратными оболочками [305]

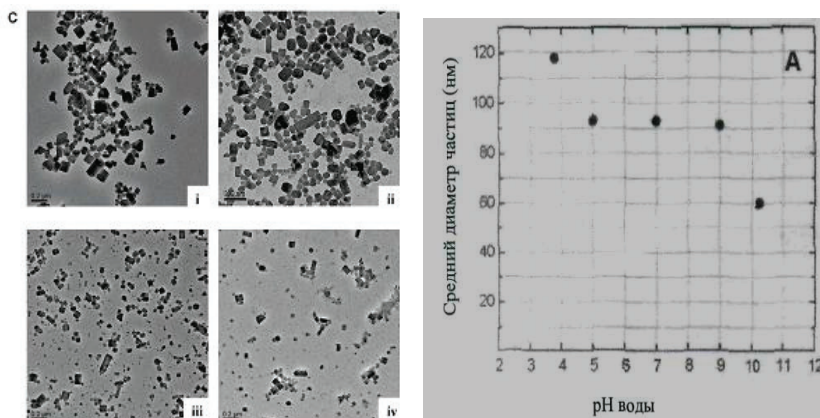


Рис. 18. Среднее значение размера кластера (А) и электроно-микроскопические изображения высушенных растворов C₆₀ (С), полученных при pH 3,75 (i), pH 5 (ii) pH 7 (iii), pH 10,25 (iv) [305]

Фуллереновые кластеры достаточно стабильны при ионных силах до 0,05 I. Из рис. 19 следует, что при ионных силах до 0,01 I размеры кластеров не увеличиваются, по крайней мере,

первые 15 дней, но при 0,05 I они начинают агрегировать. При ионных силах 0,1 I и 0,7 I из раствора выпадают крупные частицы после 72 и 48 ч соответственно [306] .

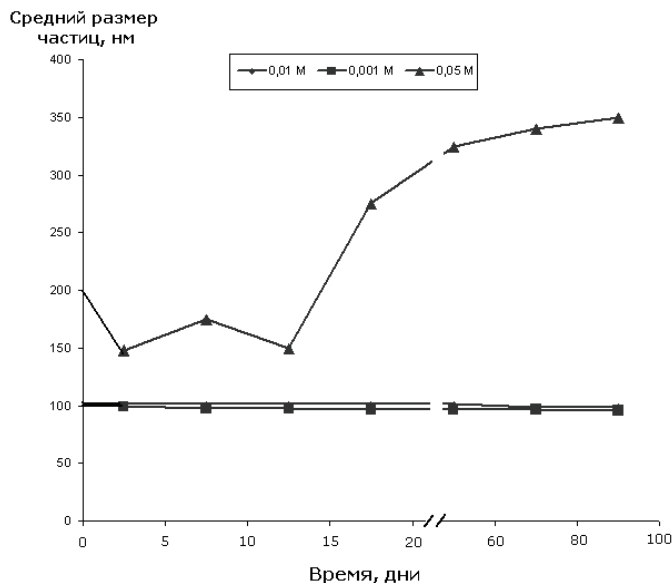


Рис. 19. Агрегация водно-фуллереновых кластеров в зависимости от ионной силы раствора [306]

В настоящее время широко распространено мнение, что в гидратные оболочки входит 1–2 слоя воды, которая так или иначе упорядочена, а уже на расстоянии нескольких нанометров от поверхности вода не отличается по своим свойствам от воды в остальном объеме жидкости. Американский биофизик Джералд Поллак доказал, что вода, гидратирующая гидрофильные, а тем более отрицательно заряженные поверхности, не только существенно отличается по своим свойствам от «обычной» объемной воды, но размеры гидратных оболочек, образуемых такой водой, могут простираются от гидратируемой поверхности на десятки и сотни микрон [307]. В некоторых случаях зона настолько широка, что ее можно наблюдать невооруженным глазом.

Открытие Поллака полностью меняет наши взгляды на свойства гидратной воды. Вода в пограничном слое столь разительно отличается от воды, в него не входящей, что ее можно считать наравне со льдом, обычной жидкой водой и водяным паром, новой аллотропной формой воды. Многие как из высокомолекулярных, так и низкомолекулярных соединений, хорошо растворимых в обычной воде, в пограничную воду практически не проникают. Термография свидетельствует, что температура этой воды достоверно ниже, чем объемной, т. е. молекулы в ней двигаются более упорядоченно. Одним из чрезвычайно важных наблюдений является то, что между пограничной и объемной водой всегда есть разность потенциалов, которая может достигать 150 мкВ, причем пограничная вода заряжена относительно объемной отрицательно. Ее отрицательный заряд обусловлен тем, что вода выталкивает из себя протоны, которые концентрируются в объемной воде вблизи слоя пограничной воды. Между электродами, помещенными в две эти воды, течет хотя и слабый, но не затухающий ток. Это значит, что пограничная вода является источником электронов. Она, в отличие от обычной, объемной воды, обладает характерным спектром поглощения в УФ области в районе 270 нм, что также свидетельствует о прохождении в ней процессов с участием электроно-возбужденных структур [308].

Поллак с соавт. в 2006 г. сообщили о чрезвычайно важном наблюдении – протяженность слоя пограничной воды зависит от освещения, причем спектр действия распространяется от ультрафиолетовой до инфракрасной области. Так, под действием ИК-излучения с $\lambda = 3100$ нм протяженность слоя пограничной воды возросла в 3 раза в сравнении с его толщиной, наблюдаемого при низкоинтенсивном зеленом освещении (рис. 20). При увеличении ширины зоны в момент освещения увеличивается и ток, протекающий между электродами, помещенными в пограничную и объемную воды, т. е. увеличивается емкость этой своеобразной батареи (но не ее потенциал).

Благодаря тому, что в реальных условиях существования жидкой воды поступление энергии извне, по крайней мере, ИК-диапазона, наличествует всегда, пограничная вода может неопределенно долго сосуществовать с контактирующей с ней объемной водой.

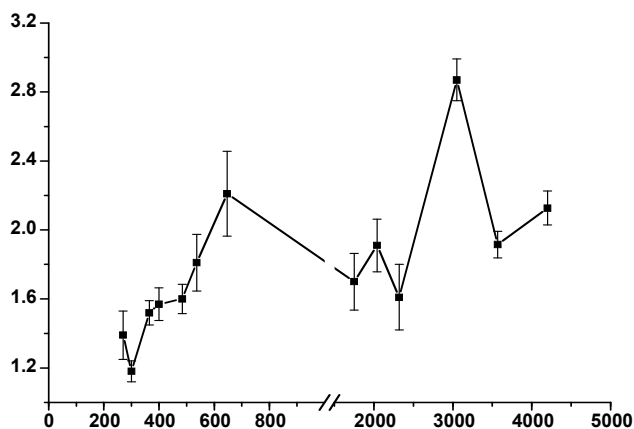
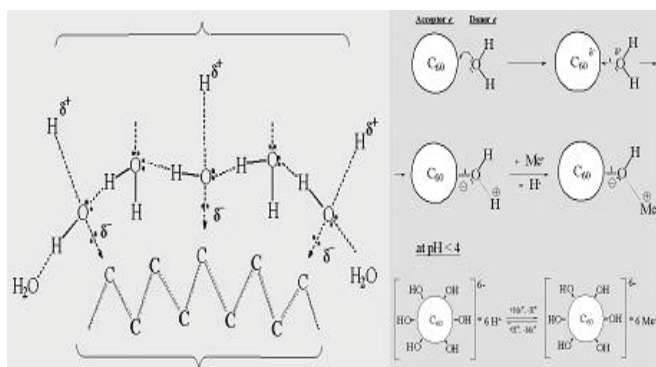


Рис. 20. Зависимость ширины зоны пограничной воды у поверхности гидрофильного полимера «нафион» от длины волны освещающего ее света. Абсцисса – длина волны (нм), ордината – отношение ширины зоны к ее ширине при отсутствии освещения [308]

Исследованные Г. В. Андриевским свойства пограничной воды, компьютерное моделирование воды, окружающей фуллерены, указывают на многие общие черты между пограничной водой Поллака и водой, окружающей фуллерены. Подвижность окружающей фуллерены воды понижена, температура ее замерзания ниже, чем обычной воды. НуFn отрицательно заряжены, при том, что сама молекула C_{60} не является анионом. Как отмечалось выше, фуллерены близки к алкенам, т. е. имеют дефицит электронов, и поэтому они могут оттягивать на себя неподеленную пару электронов от ближайших к ним молекул воды. Исходя из этого, Г. В. Андриевский предложил следующую модель гидратированного фуллерена $C_{60}@ \{H_2O\}_n$ (рис. 21). На данном рисунке представлена предполагаемая модель появления анионных свойств у гидратированных фуллеренов. Молекулы первичного гидратного слоя поляризуются у поверхности фуллерена настолько, что происходит диссоциация их протонов, которые, по мнению Г. В. Андриевского, в диапазоне средних значений pH могут замещаться на катионы, а исходя из

общих свойств пограничных вод, должны покидать зону, которую следует отнести к пограничной воде, но оставаться вблизи нее. Г. В. Андриевский предполагает, что вода в кластере располагается на нескольких уровнях в зависимости от силы связанности с предыдущим слоем. Первый слой – это слой воды, непосредственно прилегающий к поверхности фуллерена, за ним следует слой «переходной» воды, он в несколько раз шире первого, а за ним – слой «свободной» воды, связанной с предыдущим слоем достаточно слабо, но сохраняющий заданную структуру [301, 302].

Следующие слои воды в кластере



Атомы углерода электрон-акцепторной поверхности фуллерена

Рис. 21. Схема взаимодействия молекул воды с поверхностью фуллерена [адаптировано из: 301]

По гипотезе Г. В. Андриевского, именно такой структурой объясняется уникальная антиоксидантная активность НуФу. Согласно его модели, однотипные свободные радикалы адсорбируются и концентрируются в одном упорядоченном слое гидратной оболочки. Там высока вероятность взаимной рекомбинации (диспропорционирования) свободных радикалов с последующим образованием нейтральных молекул, как показано на рис. 22. Из приведенной схемы следует, что такая водно-фуллереновая система является одновременно и матрицей для синтеза и наработки более сложных

молекул из простейших, и своеобразным «протектором» от радикального распада тех молекул, которые синтезировались в ее присутствии [301, 309].

Вероятная схема процесса абсорбции, концентрирования и рекомбинации свободных радикалов (СР) под влиянием упорядоченных водных структур, сформированных вокруг гидратированного C_{60} фуллерена (НyFn)

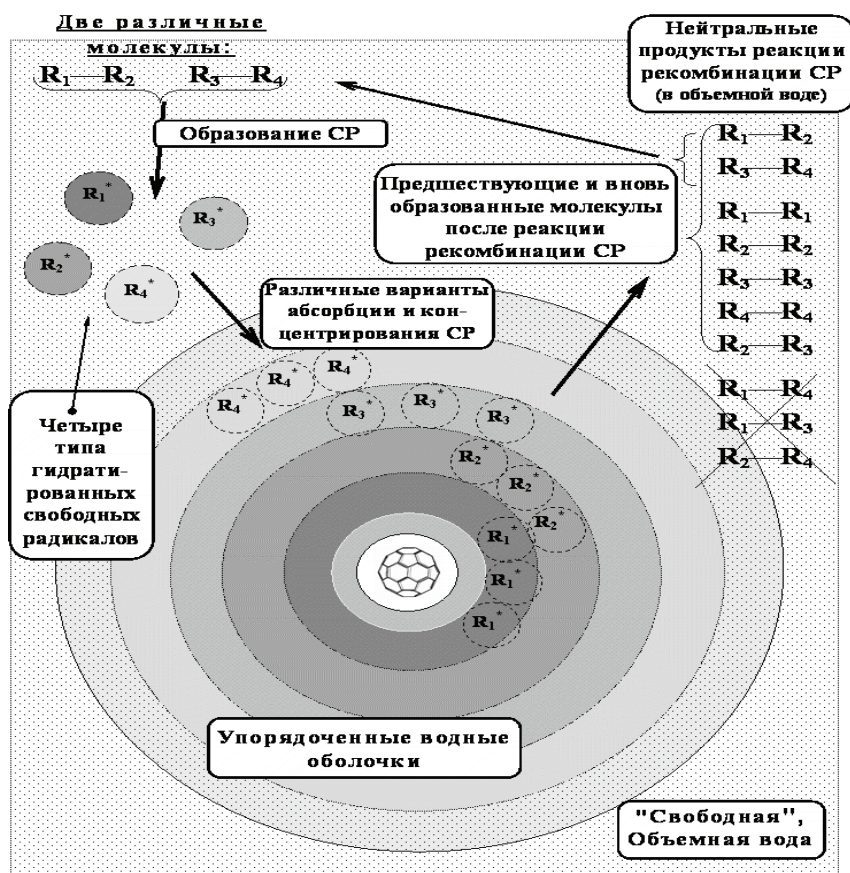
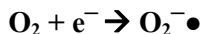


Рис. 22. Механизм антиоксидантного действия НyFn [адаптировано из: 301]

В принципе, такой механизм исключить нельзя. Например, было показано, что *трис*-малоновое производное фуллерена C_{60} проявляет свойства супероксиддисмутазы, т. е. является антиоксидантом [310]. В данном случае фуллерены выступают в роли катализаторов дисмутации супероксидных радикалов, что согласуется с предложенным Г. В. Андриевским механизмом. Однако в отношении других, более сложно устроенных свободных радикалов, требуется объяснить, каким образом радикалы сконцентрируются в пограничной воде фуллеренов для их эффективной рекомбинации, учитывая, что в естественных условиях, и даже при окислительном стрессе концентрация радикалов невысока.

С другой стороны, механизм Г. В. Андриевского не учитывает того, что гидратированные фуллерены могут выступать не только как возможные катализаторы рекомбинации однотипных радикалов, но и как прооксиданты – генераторы активных форм кислорода. То, что активные формы кислорода образуются при освещении растворов фуллеренов как УФ-, так и видимым светом, было показано в целом ряде работ. Однако в отличие от большинства веществ, называемых фотодинамическими красителями, которые при освещении генерируют синглетный кислород (электронно-возбужденная форма кислорода, у которого два электрона на внешней орбите имеют разнонаправленные спины, сильный окислитель) [311], оказалось, что при фотовозбуждении фуллеренов в воде генерируются супероксид-анион радикал ($O_2^{\cdot-}$) и, возможно, гидроксил-радикал ($\cdot OH$) [312]. В присутствии доноров электронов, например NADH, их продукция резко возрастает. Супероксидный радикал может появляться только при восстановлении молекулярного кислорода, следовательно, фуллерены способствуют его потреблению в воде:



Как указывалось выше, фуллерены осуществляют и катализ дисмутации супероксидных радикалов:



Действительно, есть сообщения о том, что в присутствии некоторых водорастворимых производных фуллеренов в воде образу-

ется перекись водорода [313]. Однако поскольку она не накапливается, следовательно, процесс восстановления может идти и дальше. Конечным продуктом полного восстановления является вода.

Процесс полного одноэлектронного восстановления кислорода, по существу, представляет собой процесс горения [314]. Промежуточные продукты на пути этого процесса являются сильными окислителями. Весьма вероятно, что устранение в присутствии гидратированных фуллеренов разнообразных свободных радикалов и других недоокисленных продуктов (перекисей липидов, белков, конъюгированных диенов) обеспечивается, главным образом, не тем, что фуллерены являются «губкой» для свободных радикалов, а тем, что в присутствии фуллеренов происходит «дожигание» этих недоокисленных продуктов метаболизма.

Следствием восстановления кислорода в дыхательной цепи митохондрий является освобождение по ходу этого процесса энергии высокого качества – энергии электрохимического потенциала, используемой для биосинтеза АТФ. В молекулах АТФ аккумулировано около половины такой энергии. Вторая половина используется на поддержание постоянной температуры тела, транспорта ионов Ca^{2+} , фосфата и АДФ в матрикс митохондрий, транспорта АТФ из матрикса митохондрий в цитозоль [315]. Таким образом, фуллерены могут выступать в роли организаторов разнообразных реакций и процессов, которые без них протекают неэффективно.

Предполагается, что это связано с особыми свойствами воды, гидратирующей фуллерены. Как было отмечено, H_2O окружены многослойной оболочкой особым образом организованной воды, которая существенно отличается по своим свойствам от объемной воды. Эту воду можно рассматривать как жидкокристаллическую. Вероятно, при высокой концентрации фуллеренов существенная часть воды в растворе приобретает такие свойства, что препятствует термоинактивации биомолекул, которая обусловлена их денатурацией за счет повышения подвижности воды, что приводит к разрыву и неправильному восстановлению водородных связей в биомолекулах. Очень низкие концентрации фуллеренов не могут обеспечить защитное действие по этому механизму.

С другой стороны, к особому свойству воды, окружающей фуллерены, относится то, что она имеет более ярко выраженные свойства донора и акцептора электронов, обеспечивая упорядочивание окислительно-восстановительных процессов, протекающих в ней, особенно процессов с участием кислорода. Как отмечалось ранее, гидратированные фуллерены могут выступать как в роли антиоксидантов, способствуя, например, дисмутации супероксидных радикалов, так и в роли прооксидантов, выступая в качестве доноров электронов для кислорода. Помимо того, что в ходе этих реакций постоянно образуются и быстро исчезают активные формы кислорода, такие реакции сопровождаются освобождением энергии, которая может использоваться как энергия активации для реализации физико-химических процессов, протекающих в воде, и для перевода присутствующих в воде субстанций в состояние с повышенной свободной энергией. Благодаря этому свойству фуллерены могут стабилизировать ферменты от их медленной инактивации, обусловленной, главным образом, окислением ферментов. Кроме того, фуллерены могут усиливать инактивацию уже частично денатурированных термической обработкой ферментов за счет того, что химически активные группы, обнажившиеся на поверхности белковых молекул, могут служить легкой мишенью для более глубокого окисления активными формами кислорода, которые интенсивно продуцируются в присутствии фуллеренов.

Если высказанные предположения верны, то они позволяют объяснить разнообразные положительные эффекты, которые гидратированные фуллерены оказывают на биологические системы *in vitro* и *in vivo*, несмотря на то, что никакой общепринятой химической специфичностью они не обладают. Фуллерены, точнее, организованная ими вода способствуют повышению активности жизнеспособных, нативных молекулярных компонентов живых клеток. С другой стороны, фуллерены ускоряют устранение поврежденных молекул, которые не только неэффективно исполняют свои функции или не выполняют их вообще, но могут играть роль эндогенных токсинов, нарушая обмен веществ и тормозя процессы репарации.

Таким образом, «лечение» упорядоченной фуллеренами водой поврежденных водных структур биомолекул («*вода лечит воду*»), использование гидратированных фуллеренов в СМД возвращает нас к учению Ганемана, где «подобное лечилось подобным» (гомеопатия) в крайне низких концентрациях. Конечно, ряд утверждений автора гомеопатии ошибочен и не может быть использован медициной, однако, современное развитие медицинской науки и биохимической физики позволяет заново пересмотреть постулаты этого учения и извлечь из них полезные уроки. Более того, вряд ли стоит утверждать, что лечебные эффекты упорядоченных фуллеренами водных кластеров связаны только с восстановлением поврежденных водных структур биомолекул. Вероятнее ожидать системного эффекта, в частности, гидратированные фуллерены могут менять активность клеток АПУД-системы, широко представленных в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, при своем прохождении по кишечнику, при этом следует отметить, что именно этой системе принадлежит 50%-ный вклад в эндокринную регуляцию работы органов и систем организма человека.

Исследование водных структур биообъектов подводит нас к пониманию необходимости введения в номенклатуру заболеваний абсолютно новой патологии, а именно, патологии водной матрицы (матричные болезни), в тех ситуациях, когда доказана ее ведущая роль в развитии заболевания. Неоднократный дозозависимый фазовый переход водных структур от активного состояния к резистентному делает водно-биомолекулярную систему более устойчивой и маневренной, предохраняя ее таким образом от повреждений и «зависания». Вероятно, нарушения водных структур, облегающих функционирующие биомолекулы, не позволяет всей системе в целом адекватно реагировать на внешние сигналы, что приводит к сбою и постепенному, при отсутствии своевременного устранения, накоплению дефекта. Именно первичными поломками в структурах воды можно объяснить так называемые «функциональные расстройства», когда видна нарушенная функция, но не фиксируются органические повреждения системы. Отсутствие своевременного восстановления водных структур в данной ситуации приводит к следующей стадии болезни – органиче-

ской, когда полное восстановление системы крайне затруднено или невозможно. Выявление заболевания на стадии функциональных расстройств, восстановление водных структур систем организма – есть основа профилактической медицины.

*2.2.4. Механизм действия гидратированных фуллеренов
на биологические мишени
(системные мелатонинопосредованные эффекты)*

Фуллерены могут выступать в роли организаторов разнообразных реакций и процессов, которые без них протекают менее эффективно. Однако изложенные факты справедливы только для тканей, находящихся в непосредственном контакте с водными оболочками фуллеренов (слизистая желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, кожа). Однако связывать, например, наблюдаемые нейропротекторные эффекты в структурах головного мозга с транзитным прохождением фуллеренов по кишечному тракту [9] не представляется возможным по трем причинам. Во-первых, результаты последних исследований, касающихся «мембранотропных» свойств чистых гидратированных фуллеренов, свидетельствуют о неспособности C_{60} проникать через клеточные мембраны, в том числе и желудочно-кишечного тракта, что показано в работе Tighe A. Spurlin и Andrew A. Gewirth [316]. Во-вторых, нет доказательств того, что «волна» структуризации вне- и внутриклеточной воды способна распространяться на расстояние, исчисляемое миллиардами клеток, а именно, такая идея лежит в основе гипотезы Г. В. Андриевского об организме, как о «жидком кристалле» [6, 298]. В-третьих, мембранные белки-переносчики воды, аквапорины, исключают возможность переноса через мембраны целых водных кластеров, которые в дальнейшем могли бы достигать отдаленных участков организма по кровеносной системе. В связи с этим требуются уточнения механизма действия подобных наноструктур на человеческий организм, поиск адекватных мессенджеров. Анализ многочисленных эффектов гидратированных фуллеренов позволяет сделать вывод о том, что в роли наиболее вероятного посредника со схожим набором биологических эффектов (табл. 16) может

выступать мелатонин – гормон, вырабатываемый эпифизом и определенными клетками АПУД-системы из предшественника N-ацетилсеротонина (схема 3) [327]. Исключения, касающиеся бронхолитического, противовирусного и иммуностимулирующего эффектов, могут быть обусловлены отсутствием проведенных в этих направлениях исследований.

Таблица 16

Совпадение биологических эффектов фуллеренов и мелатонина

Эффект/Вещество	Фуллерены	Мелатонин
1. Адаптагенный	[6, 14, 15]	[317, 318]
2. Снотворный	?	[319–321]
3. Антидепрессивный	[370]	[322]
4. Анальгетический	[16–18]	[323]
5. Иммуностимулирующий	?	[324]
6. Антиаллергический	[14, 15]	[324]
7. Ноотропный	[26–28]	[325]
8. Антиишемический	[20, 21]	[326]
9. Антиоксидантный	[6, 10–13]	[325, 327]
10. Противовоспалительный	[15]	[324]
11. Нейропротекторный	[16–18]	[325]
12. Онкопротекторный	[6, 19]	[327, 328]
13. Гипотензивный	[20]	[326, 329]
14. Антиатеросклеротический	[21]	[326]
15. Антибактериальный	[22]	[330]
16. Противовирусный	[23]	?
17. Спазмолитический	[21]	?
18. Бронхолитический	[24, 25]	?
19. Торможение старения	[6]	[331]

Примечание. Цифрами указаны литературные источники; (?) – исследования не проведены.

В настоящее время установлено, что эпифиз не является единственным органом, способным синтезировать мелатонин. Экстрапинеальный мелатонин широко распространен в организме человека и животных. Клетки, продуцирующие его, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке,

мочеполовой системе, плаценте и других органах. Кроме того, обнаружен активный синтез мелатонина в неэндокринных клетках: эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах, тучных клетках и естественных клетках-киллерах [327].

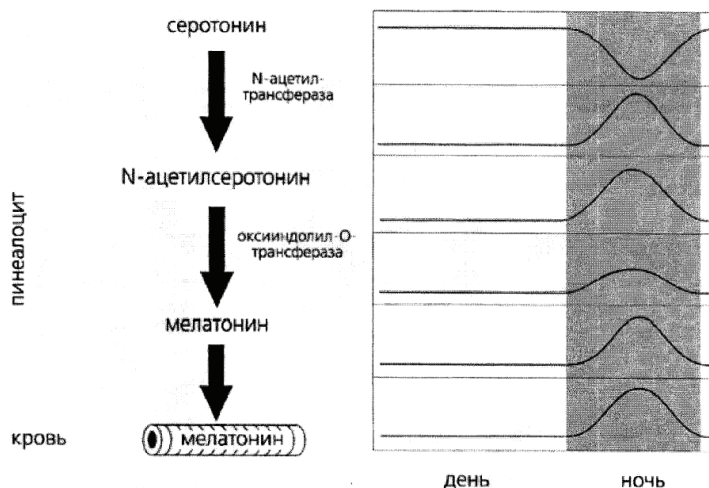


Схема 3. Биосинтез и суточный ритм мелатонина [344]

Проведенный математический анализ позволяет считать, что общее количество энтерохромаффинных клеток на всем протяжении кишечника значительно больше, чем возможное число мелатонин-продуцирующих клеток в пинеальной железе. Желудочно-кишечный тракт птиц и млекопитающих содержит, по крайней мере, в 400 раз больше мелатонина, чем пинеальная железа. Эти данные, а так же тот факт, что в энтерохромаффинных клетках содержится около 95% всего эндогенного серотонина, главного предшественника мелатонина, позволяет рассматривать энтерохромаффинные клетки в качестве основного источника мелатонина в организме человека и животных [327, 332, 333].

Длительное время считалось, что отсутствие света является основным фактором, стимулирующим выработку мелатонина клетками эпифиза, за что гормон и называли «гормоном ночи» (схема 3;

его концентрация в ночное время составляет у здоровых лиц от 40 до 160 нг/л). В исследованиях было показано, что на свету синтетические и секреторные процессы в эпифизе подавляются [334], так как свет ингибирует выброс норадреналина симпатическими окончаниями [335]. Однако исключение визуальной информации (например, слепота или другие условия) почти не нарушало 24-часового ритма секреции мелатонина [336]. При попытке навязать укороченный или удлинённый ритм организм, как правило, вырывается из него и возвращается к характерной циркадной частоте [337]. Как оказалось в дальнейшем, на выработку мелатонина сильное влияние оказывают электромагнитные поля. Известно, что живые организмы воспринимают магнитные, электрические и радиационные поля, сила которых имеет тот же порядок, что и соответствующие поля Земли, и максимально воспринимают такие изменения силы и направленности векторов, условия которых близки к нормальным параметрам данных полей. Горизонтальный вектор земного магнитного поля имеет четко выраженные суточные колебания [337]. Показано, что на уровень мелатонина в крови влияют электромагнитные поля, причем, чем интенсивнее изменения электромагнитного поля Земли, тем более выражено подавление продукции мелатонина [329]. Искусственные электромагнитные поля также подавляют продукцию мелатонина [337]. Подобный эффект может объясняться как наложениями на внутренние электромагнитные поля внешних волн диапазона 1 ГГц (сбой работы в условиях электромагнитного смога), источниками которых являются сотовые телефоны, линии электромагнитных передач, компьютеры, телевизоры и другие электроприборы, так и эффектом «лембовского сдвига» (сдвиг энергетических уровней электронов в атоме водорода), что вносит дисимметрию в структуры биомолекул и воды, обуславливая энергетический перепад, изменение параметров биохимических реакций и электромагнитного поля на клеточном уровне, приводя, таким образом, к угнетению синтетических процессов [4, 338, 339].

Восстановление вне- и внутриклеточных водных структур клеток, вырабатывающих мелатонин, за счет упорядоченных водных

оболочек фуллеренов при их непосредственном контакте, вероятно, приводит к восстановлению параметров внутренних электромагнитных полей, уровня активных форм кислорода и ритма золь–гель переходов в ядре и цитоплазме. Подобные изменения реализуются в способности данных клеток реагировать на изменения электромагнитного поля Земли.

Эти представления находят свое подтверждение в том, что между пограничной и объемной водой всегда существует разность потенциалов, которая может достигать 150 мкВ, причем пограничная вода заряжена относительно объемной отрицательно. Ее отрицательный заряд обусловлен выталкиванием протонов, которые концентрируются в объемной воде вблизи слоя пограничной воды. Между электродами, помещенными в обе среды, течет хотя и слабый, но не затухающий ток. Это значит, что пограничная вода, создаваемая гидратированными фуллеренами, является источником электронов и сама способна формировать электромагнитные поля [340].

Кроме того, в результате исследований, проведенных в лаборатории хронобиологии НИИ физики Ростовского государственного университета, было показано, что в экспериментальных исследованиях ритмов золь–гель фазовых переходов в компартаментах одиночной клетки получены факты в пользу гипотезы о физической природе сигналов синхронизации этих ритмов. Генерация акустических и электромагнитных волн при фазовом переходе первого рода золь в гель может объяснить многие гидродинамические эффекты цитозологии и межклеточных взаимодействий. В свою очередь восприятие слабых информационных сигналов физической природы, закрепленных в онтогенезе и филогенезе как биологически значимых, обеспечивается соответствующей морфологической структурой с переходом геля в золь как универсального акцептора любых физических воздействий при тепловой диссипации поглощенной энергии [330, 341].

Ритмы золь–гель переходов в ядре и цитоплазме клетки различаются по спектру, условиям синхронизации, возникновению со-

литонов и кластерной структуры воды. Их параметры зависят от биохимического и микроэлементного состава, а также от активных форм кислорода, на уровень которых непосредственно влияют водные структуры гидратированных фуллеренов [6, 330].

Таким образом, исходя из приведенных выше данных, механизм действия гидратированных фуллеренов может быть представлен следующим образом: гидратные оболочки фуллеренов при контакте с мембраной мелатонинпродуцирующей клетки восстанавливают нормальное кластерное состояние внутриклеточной воды, корректируют уровень активных форм кислорода, что нормализует ритм золь–гель переходов на уровне цитоплазмы и ядра клетки как универсальных акцепторов любых физических воздействий, в том числе колебаний электромагнитных полей Земли сверхнизкой интенсивности. Восстановленный подобным образом циркадный ритм синтеза мелатонина реализуется на уровне целого организма в виде эффектов, приведенных в табл. 16. Проведение дополнительных исследований в этом направлении позволит уточнить молекулярный механизм действия гидратированных фуллеренов, а в отношении мелатонина – детализировать спектр его биологических эффектов.

2.2.5. Мелатонин в терапии болезней органов дыхания на примере бронхиальной астмы

Исследования роли мелатонина в развитии БА немногочисленны, однако, обращает на себя внимание тот факт, что значительный рост заболеваемости астмой приходится на подростковый период, который совпадает с первым существенным снижением данного гормона в крови. При этом отмечается не только формальное снижение концентрации данного гормона в крови у детей, но и инверсия его выработки в течение суток [342].

Рассмотрение вопроса о месте мелатонина в патогенетическом лечении бронхиальной астмы следует проводить в системе: психоэмоциональная сфера – нейроэндокринная и иммунная системы, которые являются регуляторами реактивности бронхиального дерева и легких.

Антидепрессивные свойства мелатонина, которые могут быть востребованы у пациентов с БА, развившейся на фоне депрессии или ее сопровождающей, в настоящее время связывают с его хронотропной активностью. Действительно, в основе некоторых вариантов заболевания (например экзогенной депрессии) может лежать фазовое рассогласование биоритмов, как и при широтном десинхронозе, которому нередко сопутствуют депрессивные проявления [317, 318, 321]. Традиционные антидепрессивные препараты оказываются способны стабилизировать ритмику, и это может определять их специфическое действие [322]. В то же время, как установлено на моделях депрессивных состояний, удаление эпифиза обеспечивает продепрессивный эффект, потенцирует действие некоторых депрессогенов, тогда как введение мелатонина оказывает противоположное влияние. Отсюда в качестве одной из причин психопатологии рассматривается функциональная недостаточность железы [321]. Подобные данные позволяют ставить вопрос о целесообразности апробации гормонального препарата у пациентов с БА в качестве потенциального антидепрессанта с обязательным учетом множества переменных факторов (клинический вариант депрессии, индивидуальный профиль секреции мелатонина, его доза, время применения и т. д.).

Следует отметить, что редукция сложного комплекса нейроэндокринных нарушений, развивающихся из-за депрессии и поддерживающего гиперреактивность бронхиального дерева, может быть связана не только с антидепрессантным действием мелатонина, но и с его прямым влиянием на данные звенья патогенеза, что может быть востребовано у больных астмой без психоэмоциональных нарушений. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что мелатонин способен снижать уровень инсулина, эстрагенов, адренкортикотропного гормона и, как следствие, глюкокортикоидов и катехоламинов, влиять на активность тромбоцитов, синтез ими серотонина, являющегося предшественником мелатонина и вызывающего бронхоспазм [222, 343, 344].

Перспективно использование мелатонина в качестве иммунокорректора при БА. Его клинико-иммунологическая эффектив-

ность может быть связана с преимущественной активацией Th1 типа лимфоцитов, поскольку Th2 лимфоциты не имеют рецепторов к мелатонину [345]. Известно, что при атопии происходит активация Th2-клеток и повышена продукция цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [1]. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4/ИЛ-13 индуцируют В-клетки к синтезу IgE. Следовательно, с иммунологических позиций причиной аллергического процесса, если не главной, то очень существенной, является повышенная активность Th2-клеток. Отсюда очевидно, что одним из направлений в иммуномодулирующей терапии этих процессов является применение препаратов, снижающих активность Th2 и повышающих активность Th1-клеток. Мелатонин, обладая стимулирующими эффектами на Th1 лимфоциты, как показано в исследованиях, вызывает снижение содержания IgE [346].

С другой стороны, при введении животным экзогенного мелатонина стимулируется продукция лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками селезенки интерлейкинов и γ -интерферона, который, в свою очередь, увеличивает синтез мелатонина клетками эпифиза. Активация иммунных клеток мелатонином обусловлена его стимулирующим влиянием на продукцию внутриклеточной цАМФ. Кроме того, *in vitro* продемонстрирован стимулирующий эффект мелатонина на секрецию интерлейкина-1 человеческими моноцитами, что определяет противоинфекционный иммунитет [347]. Направленная иммуностимуляция может быть полезна для больных БА в период вирусных эпидемий, когда в данной группе в два раза возрастает смертность.

Окислительный стресс является важной патогенетической компонентой данного заболевания. Механизм антиоксидантного действия мелатонина связан с тем, что, во-первых, он обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов, гидроксильные радикалы и экзогенные канцерогены, во-вторых, он активирует другие факторы защиты организма от свободно радикального повреждения – глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу [348].

Таким образом, мелатонин способен оказывать не только местное лечебное действие через контроль ПОЛ и активности реагиновых клеток (тучных, лимфоцитов, эозинофилов и др.), но закреплять и развивать его через положительные системные изменения, поддерживаемые мелатонином в регуляции тонуса бронхов на психическом и соматическом (нейроэндокринном и иммунном) уровнях. Тем не менее, вопрос о месте мелатонина в терапии бронхиальной астмы остается открытым и требует дополнительных исследований.

2.3. Фуллерены в этиопатогенетическом лечении болезней органов дыхания

2.3.1. Антибактериальный и противовирусный потенциал фуллеренов и их производных

Липофильная природа фуллерена, в принципе, предполагает возможность его локализации в неполярных областях мембранных структур. Одним из наиболее ярких примеров вклада мембранотропных эффектов в проявление биологической активности является действие изомерных «трикарбоксифуллеренов» C3 и D3. Оба соединения представляют собой мощные ловушки для гидроксильного радикала и супероксиданион-радикала [349, 350]. Кроме того, C3 в концентрации 10 мкМ ингибирует вирус *Dengue-2* при освещении, т. е. по фотохимическому механизму, включающему в себя образование синглетного кислорода или других АФК. Однако противовирусная активность этого соединения может реализовываться и по другому механизму, так как при концентрации 40 мкМ оно практически полностью подавляет репликацию вируса в полной темноте [351]. Авторы предположили, что при инактивации вируса *Dengue-2* по светонезависимому механизму происходит подавление стадии абсорбции вируса в результате гидрофобного взаимодействия C3 с липидной оболочкой вируса. Проверка этого предположения была проведена при сравнительном исследовании

противовирусной активности двух изомеров – C3 и D3. Оказалось, что более липофильный изомер C3 в темноте дозозависимо ингибирует репликацию вируса и значительно более активен, чем изомер D3 [351]. Подавление изомером C3 репликации преимущественно оболочечных вирусов свидетельствует о том, что светонезависимый механизм противовирусного действия связан с его влиянием на мембрану. При исследовании действия этого соединения на оболочечные вирусы *Dengue-2*, вирус японского энцефалита и двух безоболочечных вирусов: энтеровируса 71 и вируса коксаки В3, было обнаружено, что «карбоксифуллерен» C3 эффективно ингибирует оба оболочечных вируса и не активен против безоболочечных вирусов, что подтверждает вывод о необходимости связывания данного соединения с липидной оболочкой вируса для его инактивации.

C₆₀, в виде водорастворимого комплекса с поливинилпирролидоном (ПВП), способен ингибировать репродукцию вирусов гриппа А/Виктория 35/72(H3N2) в дозах от 250 до 1000 мкг/мл, не проявляя при этом цитотоксического и генотоксического эффектов. В высоких дозах (500 и 1000 мкг/мл) действие комплекса было сравнимо с действием ремантадина. Однако в отличие от последнего, комплекс C₆₀/ПВП ингибировал не только репродукцию вируса гриппа А/Виктория 35/72(H3N2), но и устойчивые к ремантадину штаммы А/Ленинград/153/83 (H3N2), А/PR/8/34(H1N1) и А/Москва/771/88(H1N1). Более того, этот комплекс ингибировал репродукцию вируса гриппа В (В/Санкт-Петербург/71/97), оказывая влияние на весь цикл вируса [352].

О том, что в комплексе C₆₀/ПВП активным действующим началом является именно фуллерен C₆₀, свидетельствуют данные о зависимости эффективности действия комплекса от содержания в нем фуллерена. Комплекс C₆₀/ПВП может блокировать репродукцию не только РНК-, но и ДНК-содержащих вирусов, в частности, вируса простого герпеса (HSV-1), вероятно, оказывая влияние на поздние мембрано-связанные стадии цикла репродукции вируса и сборку зрелых вирусных частиц [353].

Таким образом, можно утверждать, что механизм действия комплексов C_{60} /ПВП заключается в изменении свойств мембран и, как следствие, в нарушении процессов сборки зрелых вирусных частиц. Такой характер влияния комплексов C_{60} /ПВП на мембрану указывает на возможный механизм взаимодействия фуллерена с мембранными структурами на уровне живых биологических систем, что может найти применение в дизайне препаратов для коррекции нарушений, связанных с изменением свойств биологических мембран. Кроме того, мембранотропные противовирусные препараты представляют определенный интерес еще и потому, что выработка резистентности у вирусов к их действию затруднена.

Среди других примеров противовирусной активности производных фуллерена следует отметить конъюгат фуллерена C_{60} с ω -аминокапроновой кислотой. В работах Г. Г. Миллера и Л. Д. Раснецова впервые была показана возможность воздействия этим комплексом сразу на две мишени: на протеазу (рис. 23) и обратную транскриптазу ВИЧ, а также предложен способ ингибирования одновременно двух вирусов: ВИЧ и цитомегаловируса (ЦМВ). В последнем случае ингибирование осуществлялось по механизму блокирования позднего структурного белка gB ЦМВ [354, 355].

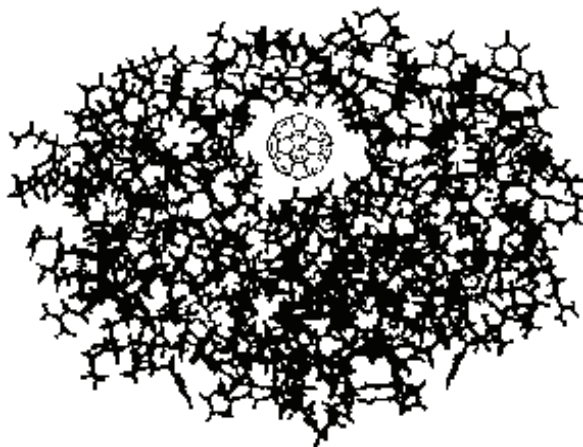


Рис. 23. Взаимодействие фуллерена с протеазой вируса СПИДа [352]

Некоторые химические производные фуллерена C_{60} имеют широкий спектр антибактериальной активности. В работе N. Tsao и соавт. продемонстрировано бактерицидное действие карбоксифуллерена на двадцати бактериальных штаммах, включая *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* (грамположительные), *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* (грамотрицательные). Было показано, что для всех грамположительных штаммов минимальная ингибирующая концентрация «карбоксифуллерена» СЗ не превышала 50 мкг/мл, тогда как рост грамотрицательных бактерий не ингибировался вплоть до концентрации 500 мкг/мл. Так как грамотрицательные и грамположительные бактерии отличаются по строению клеточной стенки, эти различия в эффективности действия позволяют предположить, что бактерицидное действие «карбоксифуллерена» СЗ связано с его мембранотропностью: он проникает в клеточную стенку и нарушает ее структуру [356].

При исследовании противомикробной активности фуллерен-пирролидонов было показано, что они проявляют активность против устойчивых к изониазиду и рифампицину штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, причем антимикробное действие этих соединений не зависит от света [357].

В результате антибактериальная и противовирусная активность фуллеренов с большой эффективностью может быть использована в терапии пневмонии, инфекционно-зависимого варианта течения БА, при ухудшении течения атопической ее формы или ХОБЛ из-за присоединения к данным заболеваниям инфекционного фактора.

2.3.2. Фуллерены как антиоксиданты

Окислительный стресс является важной патогенетической компонентой многих заболеваний. В норме перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран клеток является одной из защитных реакций, так как оно необходимо для обновления фосфолипидов мембран клеток. Кроме того, активные метаболиты кислорода выполняют роль «чистильщиков» по устранению распавшихся клеток бронхолегочного аппарата, а также других органов, и регулируют

микровязкость липидного бислоя, а также пассивную проницаемость мембран для ионов, т. е. фундаментальные (барьерные, каталитические, рецепторные) свойства [22, 50, 105, 222].

Образование радикалов кислорода может происходить в цепи тканевого дыхания на уровне убихинона, при разделении потока протонов и электронов, часть электронов «теряется», и молекула кислорода получает не четыре электрона на внешнюю орбиту, а только один. Наличие такого электрона наделяет систему очень высокой реакционной способностью в химических преобразованиях и в связи с этим возможностью повреждения биологически важных молекул (нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов и т. д.). Продукция радикалов кислорода резко возрастает при активном фагоцитозе лейкоцитами. Свободные радикалы также образуются при ферментативном расщеплении АТФ, при возникновении и проведении возбуждения по нерву, при работе натриевого насоса плазматических мембран клеток, при окислении полиненасыщенных жирных кислот и других клеточных процессах. Повышению образования АФК способствуют многие неблагоприятные факторы: фотохимический смог, окислы азота, озон, химические добавки и др. [50, 290].

Патогенное действие активных радикалов кислорода и уровень ПОЛ мембран клеток бронхолегочного аппарата в значительной степени зависят от антиоксидантной защиты, которая включает несколько барьеров. Первый представлен смесью трахеобронхиальной слизи, нескольких фракций гликопротеинов, углеводов и способен инактивировать перекись водорода и гидроксильный радикал. Вторым барьером является сурфактант, в поверхностно-активной фракции которого обнаружены такие антиоксиданты, как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза (схема 4). Третий барьер составляют антиоксиданты различной природы, которые в свою очередь также могут быть разделены на 3 группы: ферменты, обладающие антиоксидантным действием (СОД, каталаза, глутатаинпероксидаза), и ферменты, исправляющие повреждения биомембран (фосфолипазы); антиоксиданты неферментативного действия (жирорастворимые – вита-

мины Е, К, А, убихинон, тканевые липиды, некоторые стероидные гормоны, билирубин; водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, цистеин, мочеви́на, никотиновая и бензойная кислоты, витамины группы В); синергисты, потенцирующие действие других антиоксидантов (аскорбиновая, глутаминовая и лимонная кислоты), микроэлементы (цинк, медь, железо, селен, марганец) [38, 89, 102, 260].

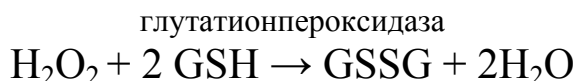
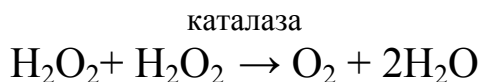
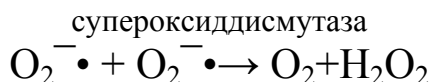


Схема 4. Реакции нейтрализации активных форм кислорода и гидроперекисей посредством ферментов системы АОЗ [89]

В основе чрезмерной активации ПОЛ может лежать первичная недостаточность функции системы АОЗ. Биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ, осуществляемая ферментами системы АОЗ, является мощным механизмом защиты организма от внешних химических факторов и регуляции метаболических реакций. Ферменты системы биотрансформации отличаются широкой субстратной специфичностью и изозимным спектром, формирующимся, в частности, благодаря полиморфизму кодирующих их генов. Изменчивость генов ферментов биотрансформации считается важным фактором подверженности ко многим мультифакториальным заболеваниям, включая atopические. Гены ферментов биотрансформации рассматривают как кандидаты для atopии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного

стресса, существенного в патогенезе БА [131]. Один из генов *gstp1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу-1, является особенно привлекательным геном-кандидатом для астмы и атопии, так как, во-первых, он экспрессируется в основном в легочной ткани, во-вторых, расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками [131]. У европеоидов описано два функциональных полиморфизма *gstp1*: Ile105Val и Ala114Val [146, 165]. Показано, что гомозиготность по аллелю 105Val является протективным фактором в отношении атопии [147]. Функциональная значимость замены Ala114Val не ясна, но предполагается, что этот вариант может усиливать эффекты полиморфизма Ile105Val [165].

В условиях клинически выраженной патологии дефект антиоксидантной активности становится более выраженным. Так, в исследовании В. Г. Аматуни и М. А. Сафаряна отмечено значительное снижение отношения α -токоферол/ПОЛ и СОД/ПОЛ у больных бронхиальной астмой, причем степень снижения коррелировала со степенью бронхообструктивного синдрома, напротив, высокие концентрации аскорбиновой кислоты облегчают течение, а иногда и полностью блокируют аллергические реакции [222].

Чрезмерная активация ПОЛ мембран приводит к снижению β -адренергической и нарастанию α -адренорецепторной чувствительности, отрицательно сказывается на функциональном состоянии H₂-рецепторов, что проявляется снижением стимулирующего действия гистамина на аденилатциклазу с последующим торможением секреции гистамина, т. е. приводит к нарушению механизма отрицательной обратной связи [222].

При недостатке системы АОЗ и гиперактивации ПОЛ происходит резкое повышение активности фосфолипазы A₂, что приводит к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов. Продукты циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, как было отмечено выше, способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2, индуцировать образование Т-супрессоров, а также вызывать брон-

хоспазм, усиление слизееобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию, нарушение функции сурфактанта. Кроме того, увеличение метаболизма арахидоновой кислоты, при интенсификации ПОЛ, приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами, что отражается на нарушении синтеза сурфактанта [54, 63, 77].

Следует отметить, что дефицит системы естественных антиоксидантов приводит к окислительной инактивации ингибиторов протеаз, что в свою очередь способствует тканевым повреждениям и развитию эмфиземы легких и обструкции бронхов [222].

Продуцируемые активированными нейтрофилами оксиданты повреждают эндотелиальные клетки сосудов органов дыхания, нарушая, таким образом, альвеолярно-капиллярный барьер и приводя к бронхообструкции. В ряде исследований показана связь окислительного стресса с иммунодепрессией и мутациями в ДНК, а также с последующим развитием неопластических процессов [50].

Итогом вышеописанных изменений является появление местного воспаления, которое сопровождается развитием гиперреактивности бронхов и их обструкции.

Основными антиоксидантами, используемыми в патогенетической терапии гиперактивации ПОЛ мембран, являются витамины Е, А, К, С и микроэлементы (цинк, медь, железо, селен и марганец). Важной характеристикой работы антиоксидантов является их расходование в реакциях инактивации активных форм кислорода и «сгорание». В этом плане заслуживает внимания новая группа антиоксидантов – фуллерены, которая лишена данного признака.

Способность фуллеренов и их производных инактивировать свободные радикалы кислорода была описана в 1991 г., когда Р. J. Krustic и сотр. в журнале «Science» охарактеризовали фуллерен C_{60} как «губку, способную впитывать свободные радикалы», что обусловлено электроноакцепторными свойствами его псевдоароматической структуры [358]. Например, одна молекула фуллерена C_{60} способна присоединять до 34 метильных радикала. Другими словами, фуллерены способны эффективно ингибировать свободнорадикальные процессы и фактически выступать в качестве

антиоксидантов. При этом, как принято считать, антиоксидантная эффективность фуллеренов зависит от числа неразорванных двойных связей в их углеродном каркасе [359].

Поэтому наибольшей антиоксидантной активностью (причем большей, чем у витамина Е) обладают нативные, химически немодифицированные молекулы фуллеренов. Пришивка к ним различных химических групп сопровождается разрывом их двойных связей, понижением электроноакцепторных и антиоксидантных свойств фуллеренового каркаса [359].

К сожалению, такое традиционное представление о причинах антирадикальной активности фуллеренов игнорирует весьма важные факты, обнаруженные в 2000 г. коллективом ученых из Франции, Англии и Германии. Было убедительно показано, что однотипные водорастворимые химические моно- и полипроизводные C_{60} , содержащие различное количество двойных связей в фуллереновом каркасе, не имеют каких-либо существенных различий в антирадикальной активности, а нейтрализация свободнорадикальных форм кислорода происходит без их непосредственного взаимодействия с фуллереновой сеткой [360]. Такие неожиданные факты свидетельствуют о том, что антирадикальная активность фуллеренов не связана напрямую с химическими свойствами самой молекулы, а может быть обусловлена особенностями влияния фуллеренов на свойства водной среды, которая их непосредственно окружает.

Более того, в 2004 г. обнаружилось, что аналогичные производные фуллерена C_{60} , действуя как катализаторы, могут имитировать действие супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, участвующего в нейтрализации супероксид-анион радикала. При этом также было показано, что подобная нейтрализация происходит без непосредственного участия фуллеренового каркаса с кислородными радикалами [361].

В целом, *in vivo* и *in vitro* фуллерены способны эффективно инактивировать как супероксидный, гидроксидный анион-радикалы, так и синглетный кислород [6, 13, 362, 363]. Последние, как было отмечено выше, являются первичными маркерами воспаления и развития окислительного стресса, обуславливающими этиологию и патогенез БА.

В соответствие с изложенным, в 2004 г. Г. В. Андриевским и соавт. предложена новая модель антиоксидантного действия для немодифицированного гидратированного фуллерена C_{60} , согласно которой адсорбция, концентрирование и самонейтрализация свободных радикалов происходит за счет упорядоченных водных структур (см. рис. 22), сформировавшихся вокруг C_{60} [364]. Такой механизм действия принципиально отличает $HyFn$ от известных антиоксидантов [11]. Эта модель, основанная на физико-химических свойствах $HyFn$ и их водных молекулярно-коллоидных растворах ($C_{60}FWS$), подтверждается данными динамического светорассеяния (DLS), малоуглового нейтронного рассеяния (SANS), низкотемпературной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) [365], что достаточно хорошо совпадает с результатами молекулярного моделирования M. Chaplin [392].

Проведенные широкомасштабные биологические испытания гидратированных фуллеренов ($HyFn$) показали, что они, будучи сами по себе нетоксичными, неиммуногенными, неаллергенными, обладают многоплановой положительной биологической активностью, которая, в первую очередь, связана с их способностью регулировать в живых организмах свободно-радикальные процессы «разумным» образом, а именно, нейтрализовывать только избыток свободных радикалов, не затрагивая того их количества, которое необходимо для нормального функционирования биологической системы [6, 9].

Аналогичные результаты представлены в работе Christie M. Sayes с соавт., которыми оценивались эффекты фуллеренов на бронхолегочную ткань. Было показано, что ингаляции водных суспензий немодифицированного, чистого C_{60} фуллерена не вызывают каких-либо токсических проявлений в легочной ткани, а напротив, приводят к снижению избыточного уровня ПОЛ [336].

Фуллерены могут оказывать влияние на протекание воспалительного процесса не только через снижение активности ПОЛ, но и через макрофагальное звено. В экспериментах *in vitro* T. Baierl и соавт. было продемонстрировано, что производные фуллерена C_{60} ,

захваченные макрофагами, вызывают выброс противовоспалительных цитокинов [367]. В работе John J. Ryan и соавт. также было показано сочетанное, антигистаминное и антиоксидантное действие фуллеренов в виде их полигидроксипроизводных, что, как полагают авторы, является перспективным для их применения в терапии таких болезней, как астма, полиартриты, болезни сердца и рассеянный склероз [368].

2.3.3. Влияние фуллеренов на сосудистое русло

Ишемически-реперфузионное повреждение легких представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, характеризующийся воспалением, отеком и сосудистой дисфункцией. Важную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения легких играют свободные радикалы кислорода.

В данном случае имеется три основных источника свободных радикалов:

1. В ходе реперфузии поступающий в ткани кислород инициирует процесс окисления ксантина и гипоксантина ксантиноксидазой, что приводит к образованию больших количеств супероксиданион-радикала и пероксида водорода. Пероксид водорода превращается в гидроксильные радикалы путем восстановления ионов металлов, например Cu^+ и Fe^{2+} .

2. Поврежденные ишемией митохондрии могут продуцировать большее количество электронов за счет их «утечки» из электрон-транспортной цепи. Эти электроны участвуют в образовании супероксиданион-радикала.

3. Ткани, поврежденные ишемией, могут образовывать повышенные количества хемоаттрактантов для нейтрофилов, среди которых особое значение придается лейкотриену B₄ и тромбоцит-активирующему фактору. Кроме того, при постишемической реперфузии увеличивается экспрессия адгезивных молекул на эндотелии. Привлеченные в очаг повреждения активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы. Последние провоцируют вазоконстрикцию, которая является характерным проявлением ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Одним из механизмов, посредством которого свободные радикалы вызывают повреждение легких, является взаимодействие гидроксильного радикала с атомами водорода метильных групп полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс инициирует перекисное окисление мембранных липидов, которое в свою очередь приводит к повышению жидкостности и проницаемости клеточных мембран. Установлено, что различные типы антиоксидантов способны ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение легких [369–371]. В работе Y. L. Lai и соавт. была оценена способность водорастворимого производного фуллерена $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ снижать выраженность ишемически-реперфузионного повреждения изолированных легких крысы [10]. Показано, что $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ обладает антиоксидантными свойствами и способностью освобождать оксид азота, проявляя эффекты, подобные эффектам нитроглицерина [369, 372]. Экспериментальный протокол включал 10 мин. стабилизации, 45 мин. ишемии и 60 мин. реперфузии. Легкие вентилировали газовой смесью, содержащей 95% O_2 и 5% CO_2 . До и после ишемии регистрировали давление в легочной артерии (РЛА), давление в легочной вене (РЛВ), массу легких (W), легочное капиллярное давление и коэффициент фильтрации (КФ). Ишемия вызывала повышение РЛА, W и КФ в контроле, однако $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ ограничивал рост этих показателей, что рассматривали как ослабление ишемически-реперфузионного повреждения легких. Однако подобные исследования должны базироваться не только на основных физиологических параметрах проявления ишемически-реперфузионного повреждения легких, но и на ряде биохимических показателей, имеющих непосредственное отношение к продукции и устранению АФК.

2.3.4. Нейропротекторные и ноотропные эффекты фуллеренов

Нейропротекторные эффекты фуллеренов хорошо изучены в исследованиях с применением их изомеров C3 и D3. В опытах *in vitro* они предотвращали гибель нейронов, вызываемую агонистами глутаматных рецепторов NMDA и AMPA. Показательность этой модели обусловлена тем, что при гибели нейронов, вызван-

ной гиперстимуляцией глутаматных рецепторов, основными повреждающими факторами являлись различные АФК и оксид азота.

«Карбоксифуллерены» C3 и D3 способны предотвращать вызванную 6-гидроксидофамином дегенерацию мезэнцефалических дофаминергических нейронов. Исследования на других моделях патологических состояний у животных позволяют предполагать, что антиоксиданты на основе фуллеренов могут быть использованы как нейропротекторы и при других нейродегенеративных расстройствах, в том числе болезни Паркинсона.

Нейропротективная активность «карбоксифуллерена» C3 была также продемонстрирована *in vivo* при введении его трансгенным мышам с человеческим мутантным геном супероксиддисмутазы, ответственным за возникновение семейного амиотрофического латерального склероза. В данном случае отмечено увеличение времени жизни животных и времени наступления функциональных нарушений [222].

На различных моделях нейродегенерации также показано, что изомер C3 дозозависимо предотвращает разрыв митохондриальной дыхательной функции, перестройку хроматина и фрагментацию ДНК в апоптоптических олигонуклеосомах. При этом происходит существенное снижение содержания мембранных и цитоплазматических пероксидов и других реакционно-способных форм кислорода, что еще раз свидетельствует о протективной роли изомера C3, осуществляемой за счет снижения окислительного стресса.

Перспективно использование фуллеренов в терапии болезни Альцгеймера из-за способности 1,2-(диметоксиметано) фуллерена ингибировать ранние стадии агрегации β -амилоидных пептидов (рис. 24).

Согласно гипотезе амилоидного каскада мономеры A β по неизвестной в настоящее время причине ассоциируются с образованием ди-, олиго- и мультимеров, что приводит к возникновению нерастворимых бляшек. При исследовании влияния вышеуказанного соединения на димеризацию мономеров A β оказалось, что они значительно эффективнее известных ингибиторов агрегации, в частности, мелатонина, у которого величина связывания с пептидом A β ₁₋₄₀ оказалась в 4 раза меньше, чем у фуллерена [222].

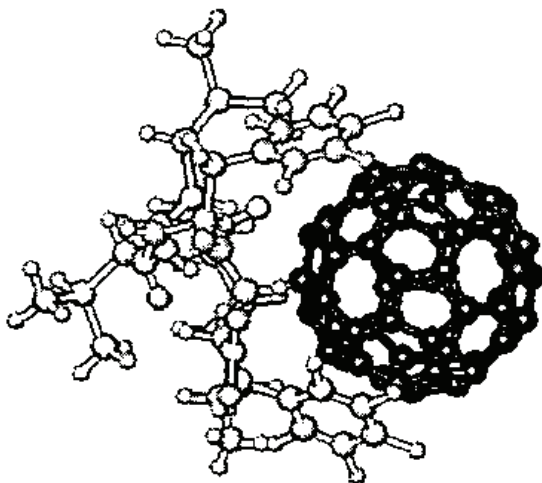


Рис. 24. Возможное связывание молекулы фуллерена C_{60} с гидрофобной областью β -амилоидного пептида [22]

Одной из наиболее хорошо изученных моделей нарушения долговременной пространственной памяти у лабораторных животных является подавление синтеза белка в головном мозге его блокаторами путем прерывания цепочки синтеза белковых молекул, т. е. на уровне трансляции. Нарушения синтеза белка, обеспечивающего установление новых связей между нейронами, приводит к их апоптозу. В качестве блокатора, например, может выступать циклогексимида (антибиотик), его действие приводит к нарушению пространственной памяти. Но если была сделана предварительная микроинъекция раствора C_{60} в гиппокамп, то нарушения пространственной памяти не происходит, несмотря на последующее введение циклогексимида. Это было показано научной экспериментальной группой Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН под руководством И. Я. Подольского. Авторы предположили, что данный эффект связан с высокой антиоксидантной активностью фуллеренов, что в свою очередь предупреждает апоптоз нейронов в гиппокампе [28].

Положительное влияние фуллеренов на процессы восстановления пространственной памяти подтверждены экспериментально, однако, до сих пор исследователям неясен механизм этого воздействия. И. В. Запороцкова и Л. А. Чернозатонский попытались объяснить имеющиеся экспериментальные факты, рассмотрев математическую модель происходящих в гиппокампе процессов при последовательном введении циклогексимида и фуллерена. Выполненные расчеты позволили авторам утверждать, что восстановление памяти может происходить вследствие адсорбции ингибитора белка на поверхности фуллерена. Фуллерен, адсорбируя молекулу циклогексимида, либо извлекает ее из процесса синтеза белка, либо блокирует циклогексимид, существенно уменьшая его концентрацию [28].

Следует отметить, что кроме адсорбционного механизма, существуют попытки связать эффект улучшения пространственной памяти с положительным влиянием фуллеренов на энергетические системы нейронов, с повышением устойчивости ДНК, со стабилизацией клеточных мембран и увеличением их устойчивости к неблагоприятным факторам, с антиатеросклеротическими свойствами, с уменьшением ишемического повреждения ткани, посредством выделения из эндотелия NO, с оказанием положительного влияния на активность адрено-, ГАМК-, гистамино-, и особенно серотонин-эргических систем. Высказанные гипотезы и зависимости, однако, пока не подтверждены убедительными исследованиями и экспериментами.

В настоящее время, исходя из анализа литературы, в основном положительное влияние синтетических фуллеренов на память связывают с их блокадой активности ингибиторов синтеза белка и антиоксидантным эффектом. Что же касается природных фуллеренов, то в литературе нет данных об их влиянии на память, внимание и другие психические реакции. В исследовании, представленном в настоящей монографии, авторами ставилась цель установления наличия ноотропных эффектов (улучшение памяти, внимания, реакций) природных фуллеренов, входящих в состав Карельского шунгита.

Исследование проводилось на базе санатория «Красиво» Белгородской области. Обследуемые были разделены на две группы (102 и 97 человек) со сходным половым (58/52 мужчин и 44/45 женщин), возрастным (42–78 лет) составами и набором соматической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, церебральный атеросклероз, шейно-грудной остеохондроз), что определяло сходность программ реабилитационного курортного лечения (ванны, грязи, массаж, лечебная физкультура и др.). В обеих группах пациенты предъявляли жалобы на ухудшения памяти, снижение внимания и скорости ориентации в новых ситуациях, однако, в одном случае отдыхающие получали дополнительно шунгитовый настой с содержанием в нем фуллеренов 0,1 мг/мл, а в другом – нет.

Динамическое исследование кратковременной зрительной памяти проводилось с помощью теста узнавания фигур, объема внимания по методике Горбова, скорости переключения внимания и реакций по таблице Шульте с последующей математической обработкой данных (пример: 1 правильный ответ в тесте узнавания фигур – 11%).

В качестве источника фуллеренов применялся карельский шунгит Зажогинского месторождения. Приготовление шунгитового минерального настоя, содержащего природные фуллерены, впервые примененного у пациентов, страдающих расстройствами памяти, внимания и реакций, проводилось согласно результатам вымывания металлов из породы при ее контакте с водой и заключалось в следующем: шунгит массой 300 г промывался в сите проточной холодной водой в течение 30 секунд, засыпался в трехлитровую бутылку и заливался лечебно-столовой минеральной водой «Красиво» слабой минерализации (0,5–0,9 г/л; химический состав (мг/л): HCO_3^- – 350–550, SO_4^{2-} – 50, Cl^- – 35, F^- – 1,06, Na^+ и K^+ – 150–300, Ca^{2+} – 1,8, Mg^{2+} – 0,729). После определенного выдерживания настой процеживался и применялся в виде питья по оригинальной схеме в течение 15 суток.

В группе пациентов, принимающих шунгитовый настой, исходный средний уровень краткосрочной зрительной памяти был

69,1%, к окончанию курса он вырос до 87,4% (прирост составил 18,3%), чего нельзя сказать о данном показателе в группе контроля (68,4 и 70,6%, соответственно; прирост – 2,2%). В исследуемой группе отмечено статистически достоверное увеличение объема внимания на 22,3%, скорости переключения внимания в 2 раза, сократилось время реакций в среднем на 16 секунд, оцениваемых по методу Шульте. В контрольной группе не отмечено статистически значимых изменений этих параметров. Положительная динамика показателей памяти, внимания, реакций в исследуемой группе коррелировала с улучшением самочувствия пациентов, которые отмечали улучшение усвоения новой информации, ориентирования в незнакомых условиях санатория, чего не было отмечено в группе контроля. В течение исследования не было зафиксировано побочных эффектов от применяемого шунгитового настоя.

Важно отметить, что исследование проводилось без применения ингибиторов синтеза белка, а значит, улучшение краткосрочной памяти, внимания и реакций в группе пациентов, принимавших шунгитовый настой с концентрацией фуллеренов 0,2 мг/л, не может быть связано с адсорбционными свойствами шунгитового глобулярного углерода. Можно полагать, что улучшение вышеуказанных функций связано с положительным активирующим влиянием природных фуллеренов на нейронные ансамбли, медиаторные системы, стабилизацией ДНК и РНК, как носителей информации, улучшением местной микроциркуляции и антиоксидантной защитой мембран нейронов.

Тем не менее авторы не ставили перед собой задачу объяснить результаты, полученные в ходе исследования, с позиций молекулярной биологии и физиологии. Для этого нужны более детальные эксперименты. Кроме того, в этом случае имела бы место редукция, т. е. сведение феномена памяти как психологической реальности к биохимии. Конечно, в научной литературе подобная редукция встречается нередко. На объяснение психических феноменов в настоящее время претендует не только психология, но и молекулярная биология, геномика, физиология, биохимия. Однако за счет разности в подходах и методах исследования, практикующихся в

данных дисциплинах, существуют объективные сложности интерпретаций результатов. Кроме того, как показывает в своих работах профессор В. М. Розин, редукция психических феноменов к физиологическим и биохимическим, приводит только к видимости научного объяснения, к переупрощению изучаемого явления, к элиминации ряда его сущностных свойств. В. М. Розин вслед за рядом других ученых предлагает изменить методологию исследования: отказаться от редукции, признав несводимость закономерностей разных уровней реальности человека. Тем не менее он признает связь соматических и психологических структур и процессов, различая два случая. Первый, когда психическая функция обеспечивается вполне определенной соматической структурой (подосновой) и второй, когда соматические и психические структуры связаны в рамках организации организма как системы. В последнем случае нельзя указать определенные соматические структуры, ответственные за психические функции, нужно анализировать функционирование всей системы в целом. Именно так В. М. Розин объясняет гомеопатические эффекты, показывая, что гомеопатическое лекарство способствует протеканию в организации определенных системных процессов [373, 274].

Возвращаясь к объяснению действия природных фуллеренов шунгита, можно поставить вопрос: к какому из двух случаев относится эффект, выявленный в данном исследовании? Выше авторы указали на факторы, которые можно интерпретировать как соматическую подоснову памяти и внимания, т. е. первый случай. Но, возможно, имеет место системный эффект, на что указывают множество факторов, а также то, что в «шунгитовых палатах», т. е. палатах терапевтических отделений, отделка стен, пола и потолка которых выполнены шунгитовой породой, достигается эффект экранирования от электромагнитного излучения (ЭМИ) частотой 1 ГГц, отрицательно воздействующего на центральную и вегетативную нервную системы. В результате электромагнитной депривации улучшается регуляция нервной системой работы внутренних органов, и, как следствие, протекает мягче разнообразная хроническая соматическая патология (артериальная гипертензия, сахарный

диабет, хронический бронхит и бронхиальная астма, аутоиммунный тиреодит), быстрее достигается ремиссия [370, 375, 376].

Тем не менее поставленный выше вопрос: к какому случаю относится действие природных фуллеренов карельского шунгита и с помощью какой методики можно получить ответ на него, остается открытым. Будущие научные исследования по данной проблеме помогут глубже понять многие психические функции человека, а динамическое наблюдение за группой пациентов, прошедших курс фуллеренотерапии, позволит оценить устойчивость (пролонгированность) полученных в ходе исследования эффектов.

2.3.5. Влияние фуллеренов и фуллереносодержащей породы шунгита на психическое состояние пациента

Ранее было отмечено, что первый официальный положительный опыт в неврологии от использования фуллеренов, входящих в состав фуллереносодержащей породы шунгит, связан с именем царицы Марфы Ивановны (боярыни Ксении Романовой).

В настоящее время шунгиты продолжают активно применяться в программах реабилитации у пациентов с различной неврологической патологией. Так, в работах врачей санаториев «Красиво» Белгородской области и «Белые ключи» Карелии показана клиническая эффективность шунгитовых аппликаций при остеохондрозе позвоночника [14, 17, 375]. Авторы наблюдали восстановление рецепторной чувствительности обонятельных нервов при применении шунгитовых аппликаций на проекцию гайморовых и лобных пазух у пациентов, перенесших вирусные риниты, которые были осложнены значительным снижением обоняния на протяжении 6–12 месяцев. Купирование клиники нарушений мочеиспускания у детей с нейрогенным мочевым пузырем от использования трехсуточного шунгитового настоя с концентрацией фуллеренов 0,2 мг/л и улучшение памяти, внимания и реакций от данного настоя у лиц с расстройствами этих сфер [26, 27].

Интересные результаты влияния магнезиально-шунгитовой отделки палат на нервно-психические процессы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показаны в исследовании

А. Е. Сосюкина и соавт., проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. С.-Петербург). При поступлении и при выписке у кардиологических больных оценивали качество жизни с помощью вопросника «SF-36». Пребывание в «магнетиально-шунгитовых» палатах на протяжении 14–19 суток у пациентов вызывало достоверное улучшение качества жизни, оцениваемого по шкалам ролевого и эмоционального функционирования, боли, энергии, сна и т. д., причем, наиболее выраженное улучшение (в 3 раза) наблюдалось в эмоциональной сфере [370, 376].

Параллельно исследованиям эффективности фуллеренов (C₆₀) шунгита при различных нервно-психических нарушениях ведутся научные работы и по применению их синтетических аналогов, что более подробно было изложено в предыдущем разделе.

Наиболее вероятно положительные психические эффекты фуллеренов связаны с их способностью за счет собственных водных структур нормализовывать циркадный ритм синтеза мелатонина клетками АПУД-системы, через регуляцию в них уровня кислорода и кластерного состояния внутриклеточной воды.

В свете установленных фактов становится понятным лечебный эффект талой воды и негазированных минеральных вод, а также воды, входящей в состав свежесжатых соков [377–379].

Еще одно объяснение может основываться на гипотезе В. М. Розина относительно природы гомеопатии. В книге «Психическая реальность, способность и здоровье человека» (2004 г.) он пишет, что одна из идей гомеопатии – опора на здоровые силы организма, которые запускаются с помощью гомеопатических лекарств. Фактически же эффект дают не только лекарства, но и установки на выздоровление, а также диеты. Чтобы понять, что происходит в случае гомеопатического лечения, В. М. Розин анализирует хроническое заболевание – язву желудка.

«С одной стороны, – пишет он, – это соматический процесс (в данном случае, нарушение слизистой оболочки желудка и разъедание его желудочным соком), с другой – психический процесс (осознание заболевания, нарастание боли, плохого самочувствия

и т. п.). Важно то, что оба эти процесса разворачиваются в определенном направлении, которое мы и связываем с заболеванием (обострением язвенной болезни). Будем такое направление развития событий называть «негативным режимом» функционирования организма, а противоположный случай развития событий (т. е. выздоровление) – «позитивным режимом». Можно предположить, что оба режима поддерживаются на физиологическом уровне с помощью нервной системы. Например, когда начинается заболевание, то на определенные участки (зоны) мозга приходят соответствующие сигналы, если же набирает силу позитивный режим, то картина сигналов меняется. Второе предположение состоит в том, что оба режима организма, если уже они определились, идут сами собой, в том смысле, что хотя они могут быть поддержаны какими-то средствами (питание или образ жизни), тем не менее, основные процессы обусловлены не этими факторами, а общей системной направленностью функционирования организма.

Предположим, – продолжает В. М. Розин, – что заболевший человек начинает принимать гомеопатическое лекарство. Оно, как известно, вызывает симптоматику, сходную с симптоматикой заболевания. Это означает, что в мозг постоянно начинают приходить такие же по структуре (картине) сигналы, как и от болезни, т. е. одна и та же картина возбуждения вызывается двумя разными источниками – гомеопатическими лекарствами и заболеванием. В этой ситуации негативный режим уже не может быть поддержан на физиологическом уровне; соответствующие зоны мозга как бы слепнут, оказываясь обманутыми гомеопатическим воздействием. Но и на психическом уровне поддержание негативного процесса затруднено, поскольку гомеопат внушает больному, что он начинает выздоравливать. В результате лишенный поддержки негативный процесс теряет свою энергию и угасает, его сменяет позитивный процесс, активно поддерживаемый на психическом уровне и частично соматическом (питание и правильный физический образ жизни). Другими словами, человек начинает выздоравливать» [374].

Несмотря на большее понимание роли фуллеренов для нормального функционирования человека, влияние C_{60} через упорядоченные структуры воды на психическую составляющую здоровья остается во многом не ясным. Следует признать, что хотя человеческий организм и состоит на 70–80% из воды, и ее формула, на первый взгляд, проста, мы до сих пор мало знаем о ней и ее удивительных, открывающихся в последнее время свойствах. Вторгаясь в наномир, человек становится отброшенным назад к истокам, к воде, как связующему звену между мирами «нано» и «микро», «нано» и миром психических феноменов организма.

Таким образом, использование фуллеренов в терапии заболеваний легких, сопровождающихся бронхообструкцией, в частности, при БА, интересно и перспективно не только с точки зрения соматических позиций, но и с позиций возможного положительного влияния на психическое состояние больного. В этом случае важно определить реальные механизмы влияния психических феноменов на течения заболевания, так как анализ эффективности влияния фуллеренов у данной группы больных будет проводиться в сложной системе психосоматических отношений. Кроме того, сложность анализа заключается еще в том, что отсутствуют единицы измерения таких отношений для установления достоверности тех или иных влияний. В этом плане заслуживает внимания работа В. М. Розина, где показана эффективность иглорефлексотерапии через «размантировку образа алкогольной реальности» у лиц с алкогольной зависимостью.

Описание «обструктивной реальности» с введением шкалы ее размантировки может стать ключом к пониманию сложных психосоматических отношений у пациентов с БА и позволит объективизировать эффективность различных схем лечения, в том числе с введением в их программу фуллеренов.

2.3.6. Неспецифические протекторные эффекты фуллеренов в пульмонологии

В результате проведенных исследований с использованием полигидрокси- C_{60} установлено, что наряду с подавлением аллерги-

ческой реакции, реагент вызывал у экспериментальных животных нормализацию температуры тела. В этом плане интересно, что при проведении экспериментов *in vitro* выявлено, что HuFn при концентрациях C_{60} вплоть до 100 мМ повышают на 5–10 °С температуру денатурации биомолекул (ДНК, коллагена, белков-ферментов и др.), что с точки зрения биохимии очень много. Более того, ферменты при таком повышении не только не перестают работать, но, напротив, их биохимическая активность значительно возрастает.

Вышеприведенные факты свидетельствуют о том, что фуллерены способны влиять на процессы терморегуляции в организме и на тепловую устойчивость отдельных биологических структур. Такие их свойства могут быть весьма полезными в пульмонологии, поскольку для нее не редкость, когда воспалительный, смешанной природы (аллергический и инфекционный), процесс в легких протекает на фоне лихорадки или субфебрилитета, например, во время ухудшения течения БА при гриппе или пневмонии.

Анализируя положительные биологические эффекты, которые оказывают малые концентрации HuFn , Г. В. Андриевский и соавт. пришли к выводу, что эти эффекты обусловлены не столько самой молекулой C_{60} , сколько, главным образом, стабильными структурами так называемой близкосвязанной воды и последующими упорядоченными гидратными оболочками, которые окружают молекулу C_{60} [6]. При этом в оболочках упорядоченность и некоторые свойства воды являются отличными от тех, которыми обладает обычная объемная вода. Однако структура и свойства воды, окружающей C_{60} в HuFn , являются схожими с таковыми у воды, непосредственно связанной с поверхностью важнейших биологических структур (ДНК, белки, ферменты и мультиферментные комплексы, мембраны клеток и т. п.), находящихся в естественных конформациях. Как следствие, воздействие HuFn на важнейшие биологические структуры может выражаться в стабилизации и повышении устойчивости их нативных структур к различным дестабилизирующим воздействиям, чем можно объяснить неспецифические протективные эффекты гидратированных фуллеренов [43, 50, 51].

2.3.7. Онкопротекторные эффекты фуллеренов

Как было отмечено выше, окислительный стресс через иммунодепрессию и мутации в ДНК может приводить к развитию неопластических процессов [50, 95], что особенно актуально при ХОБЛ, когда не только дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты, но и непосредственно токсические агенты (табачные смолы, тяжелые металлы и др.) могут стимулировать процесс образования опухолей.

В работе С. Chem и сотр. показано, что на основе эндометаллофуллеренов могут создаваться противоопухолевые препараты. Так, полигидроксильированный эндоэдральный фуллерен $\text{Cd}@C_{82}(\text{OH})_{22}$ образует в физиологическом растворе частицы размером примерно в 22 нм. Такие частицы в дозе 10^{-7} моль/кг проявляют высокую антинеопластическую активность на мышах. Частицы, практически не проявляя токсического действия *in vitro* и *in vivo*, ингибировали рост опухолей, вмешиваясь в процессы инвазии опухоли в нормальную мышечную ткань, и обнаруживались в опухоли в концентрации 0,05% от введенной дозы [380]. Это резко отличает их от обычных противоопухолевых препаратов, действие которых связано именно с цитотоксическим действием [392, 393]. По мнению авторов, данные результаты свидетельствуют о том, что с помощью производных фуллеренов с соответствующим образом модифицированной поверхностью может быть реализована мечта онкологов-химиотерапевтов о создании высокоэффективного, низкотоксичного, возможно, универсального противоопухолевого препарата [380].

В работе Г. В. Андриевского и соавт. [19] описаны сходные результаты применения HuFn , где показано, что раствор нативных фуллеренов не вызывал апоптоза опухолевых клеток, но в 2 раза тормозил их пролиферацию. Полученные нами результаты по влиянию фуллеренов в комплексе с нанокристаллами кремния (+ облучение видимым светом) на выживаемость клеток фибросаркомы человека (рис. 25) свидетельствуют о том, что к пятым суткам обработки количество жизнеспособных опухолевых клеток в культуре составляло всего 10–12%, тогда как определяемый

показатель необработанных клеток был порядка 95–97%. Обработка клеток чистыми фуллеренами (+ облучение видимым светом) снижала их жизнеспособность до 60–62%.

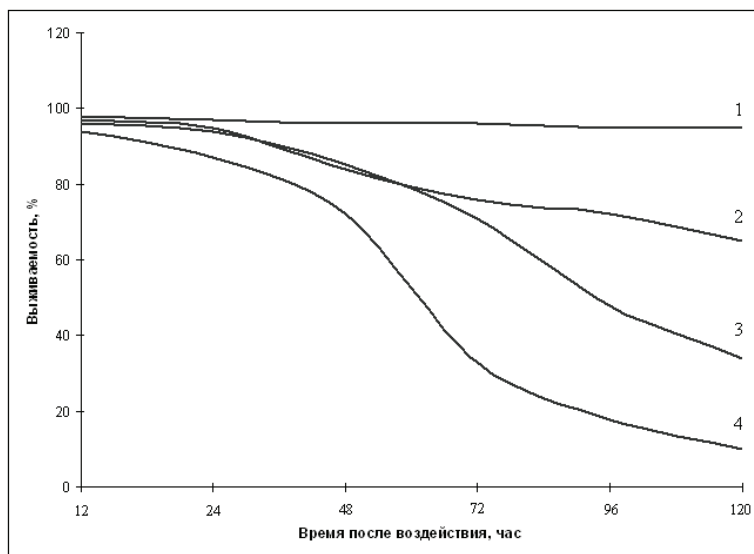


Рис. 25. Жизнеспособность клеток фибросаркомы человека при обработке комбинацией фуллеренов с кристаллами кремния:

1 – световая экспозиция (холостой опыт, контроль); 2 – присутствие фуллеренов (8 мкг/100 тыс. клеток); 3 – присутствие кристаллов кремния (1 мг/100 тыс. клеток); 4 – присутствие наноконтроля фуллерены + кристаллы кремния. Во всех случаях культуры клеток предварительно подвергались облучению видимым светом в течение 1 часа

Ниже приводится клинический пример (больной – доброволец), который был доложен на фуллереновой секции 197-го съезда Американского Электрохимического общества в Торонто (2000 г.). Предметом данного сообщения стало обсуждение более чем 3,5-летнего наблюдения пациента с аденокарциномой прямой кишки, который не протяжении всего срока наблюдений принимал C_{60} FWS, а именно, молекулярно-коллоидные водные растворы, со-

державшие как единичные молекулы фуллеренов, так и их фрактальные кластеры в гидратированном состоянии $[C_{60}@(H_2O)_m]_n$.

Пациенту В. Г. 71 год, в мае 1996 г. был поставлен диагноз аденокарцинома прямой кишки ($T_3N_xM_x$, ампулярный отдел). В июне 1998 г. данный диагноз был подтвержден результатами морфологического анализа при проведении пробной лапароскопии ($T_3N_xM_1P_3$, 4 стадия, IV клиническая группа, *Mts* в печени).

В мае 1996 г. пациент добровольно отказался от хирургического лечения и от предложенного в июне 1998 г. курса химиотерапии. Никакой специфической противораковой терапии не проводилось, за исключением проведения в период с июля по сентябрь 1998 г. курса лучевой гамма-терапии в суммарной дозе 61,4 Грэй и местного симптоматического лечения.

Как было отмечено, от иного лечения пациент отказался и с мая 1996 г. добровольно и регулярно принимал гомеопатические препараты гидратированных фуллеренов C_{60} в виде питья или в виде капель, причем за весь период терапии (3,5 года) суммарная доза C_{60} не превысила 2 мг/рег ос.

К 2000 г. зарегистрированы следующие результаты. Состояние пациента стабильное, и он чувствует себя вполне удовлетворительно, специфических жалоб не имеет, работоспособен, кишечные кровотечения отсутствуют, кишечная проходимость сохраняется, опорожнение кишечника контролируется приемом слабительных и диетой. Дважды в 1999 г. (27.09 и 17.11) лечился по поводу явлений острого паропроктита. По данным ректороманоскопии, размер опухоли не изменился. Рентгеновская компьютерная томография (один раз в год, начиная с июля 1998 г.) новых очагов метастазов не обнаруживает, а размеры метастаза в печени достоверно не увеличились.

На рис. 26 приведена динамика восстановления уровня гемоглобина (Hb, г/л) крови у пациента. Необходимо отметить, что для подобных патологий уровень Hb обычно ниже нормы и имеет тенденцию снижаться при прогрессировании онкологического состояния. В данном случае наблюдается обратная картина. Также стоит обратить внимание, что назначение гидратиро-

ванных фуллеренов в период лучевой гамма-терапии способствовало быстрому восстановлению уровня Hb. Последнее, по мнению авторов, связано с антиоксидантными, радиопротекторными и мембраностабилизирующими свойствами гидратированных фуллеренов, которые, вероятно, благоприятно влияют на процессы эритропоэза и защитные функции печени.

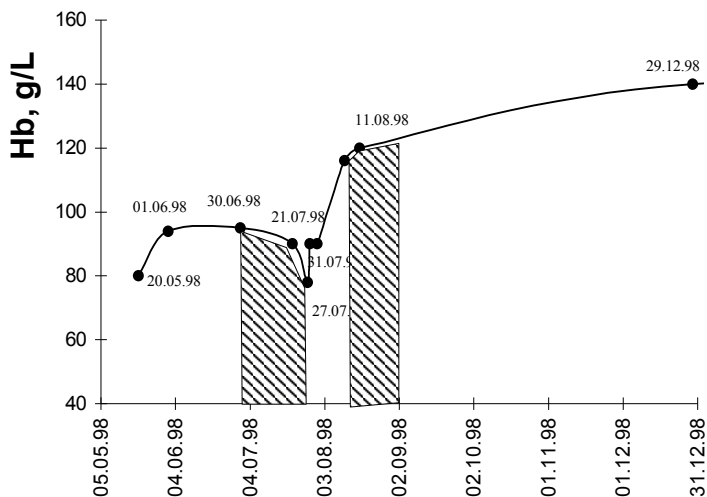


Рис. 26. Уровень гемоглобина крови (Hb) после лапароскопии (20.05.98) и курса γ -терапии (30.06.98–27.07.98 и 11.08.98–02.09.98) у пациента с ректальной аденокарциномой ($T_3N_xM_1P_3$) при лечении сверхмалыми дозами гидратированных C_{60} фуллеренов [19]

Имеются спорадические, но не настолько полно задокументированные данные, касающиеся других случаев эффективности гидратированных C_{60} фуллеренов у больных-добровольцев с трудно поддающимися для антиопухолевой терапии (в том числе неоперабельными) формами онкологии, например с раком поджелудочной железы, легких, почек, множественной меланомой. Критериями эффективности лечения принимались: клинические проявления и симптомы, размер опухоли и темп ее роста, прогнозируемый срок

жизни, уровень гемоглобина крови и СОЭ. Во всех наблюдаемых случаях имело место «сглаживание» симптомов болезни, клинически значимое анальгезирующее и противовоспалительное действие, что коррелировало с тенденцией восстановления уровня гемоглобина и СОЭ до нормальных показателей. Все тенденции, конечно, зависели как от стадии онкологического состояния, так и от сопутствующих патологий [19].

Авторы отмечают, что их «результаты, с точки зрения общепринятых международных эталонов стандартизации лекарственных препаратов (GMP, GLP, ICH GCP), не могут рассматриваться (и не претендуют на таковое) как строгие научные доказательства определенной противораковой эффективности гидратированных C_{60} фуллеренов. Очевидные ограничения этих сообщений связаны с клинически и статистически недостаточным числом описанных случаев. Однако представленные факты позволяют инициировать испытания гидратированных C_{60} фуллеренов в качестве дополнительных терапевтических средств не только при онкологических состояниях, но и при других патологиях. Также, поскольку обсуждаемый опыт связан с применением сверхмалых доз фуллеренов, то способ их внедрения в клиническую практику может быть сходен с таковым, что и для гомеопатических лекарственных средств, а, следовательно, может быть более упрощенным» [19].

2.3.8. Бронхолитические эффекты фуллеренов на примере использования фуллеренсодержащих шунгитовых настоев

Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей (ИЗНОД) и бронхиальная астма (БА) относятся к актуальной проблеме внутренней медицины. Развитие медицинских нанотехнологий, в том числе и применение в терапии ИЗНОД и БА фуллеренов, открывает новые возможности в решении проблем лечения и профилактики данной патологии.

Как было отмечено выше, фуллерены обладают антибактериальным, противовирусным, иммуностимулирующим при отсутствии стимуляции IgE-ответа, противораковым, противовоспалительным, антиоксидантным и антигистаминным эффектами, что

может найти приложение в этиопатогенетическом лечении ИЗНОД. Однако до сих пор ничего не известно о влиянии фуллеренов на бронхиальную проходимость. В связи с этим авторами были проведены исследования по изучению бронхолитических эффектов фуллеренов. Работа проводилась на базе санатория «Красиво» Белгородской области.

Под наблюдением находились 154 человека с бронхообструктивным синдромом в возрасте от 18 до 80 лет (95 пациентов с БА, 46 – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 13 – с о. трахеитом (диаграмма 1). Диагностика ХОБЛ и БА проводилась по требованиям формулярной системы, положения которой закреплены приказом Минздрава РФ от 9 октября 1998 г. (приказ № 300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких»), а острого трахеита – на основании клинических проявлений.

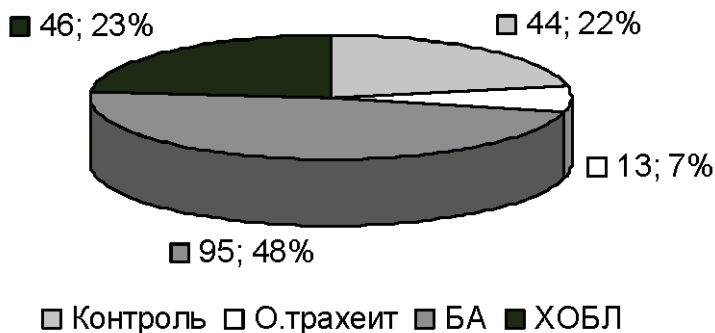


Диаграмма 1. Нозологическая структура бронхообструктивного синдрома

Контрольную группу составили 44 человека в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие в анамнезе БА, у которых применялись ингаляции с минеральной гидрокарбонатной натриевой водой слабой минерализации «Красиво» для исключения влияния минерального состава воды, используемой в качестве растворителя для фуллеренов на бронхиальную проходимость.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением показателя ОФВ-1, характеризующего проходимость бронхиального дерева, проводилось с помощью спирографии на диагностической системе «Valenta» с последующей компьютерной обработкой данных.

В качестве источника фуллеренов применялся карельский шунгит Зажогинского месторождения.

Раствор фуллеренов с концентрацией 0,25 мг/л был впервые применен у пациентов, страдающих бронхообструктивным синдромом различной этиологии в виде ингаляций при использовании для этого аппарата «Муссон-1». Продолжительность ингаляции составляла 10 мин., объем ингалируемого раствора 5 мл, курс – 7–14 ингаляций.

Через исследование проходил «холостой» опыт, при котором проводились ингаляции минеральной водой у пациентов с БА без добавления глобулярного углерода, с целью исключения влияния минерального состава воды на бронхиальную проходимость.

Статистический анализ проведен по общепринятой методике [380, 381].

Вначале у каждого исследуемого пациента определялся базовый уровень проходимости бронхов по показателям ОФВ-1, после ингаляции раствора с фуллеренами через 40–60 мин. проводилась повторная спирометрия. Следующим этапом была проба с классическим бронхолитическим препаратом (сальбутамолом, беротеком, атровентом), и через 40 мин. вновь оценивалась проходимость бронхиального дерева для уточнения бронхолитической активности глобулярного углерода. Определение показателя ОФВ-1 проводилось на вторые, третьи, четвертые сутки в зависимости от результатов исходных проб и клинической динамики, а также в конце курса лечения.

Определение бронхиальной проходимости у пациентов с ХОБЛ, БА и о. трахеитом (общее количество 154 человека, диаграмма 1), на фоне лечения фуллеренами в ингаляционном варианте проведено впервые. С этой целью исследованию подверглись 37 мужчин и 58 женщин, страдающих БА различной степени тяжести (легкое

персистирующее течение – 76, средней тяжести – 18, тяжелое течение – 1, диаграмма 2) в возрасте от 18 до 80 лет. Далее 26 мужчин и 20 женщин того же возрастного диапазона с хроническим обструктивным бронхитом, при этом легкая бронхиальная обструкция была у 2, средней степени – у 39 и тяжелая – у 5 пациентов (диаграмма 3). Также 8 женщин и 5 мужчин в возрасте от 50 до 64 лет с о. трахеитом.

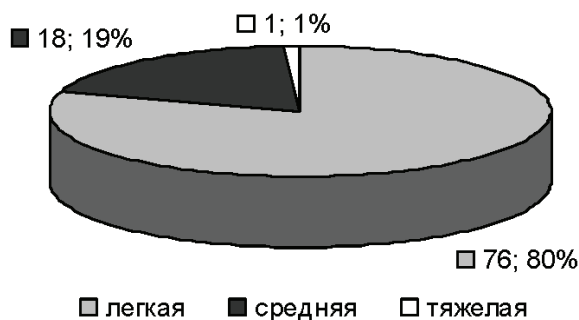


Диаграмма 2. Структура бронхиальной астмы по степени тяжести

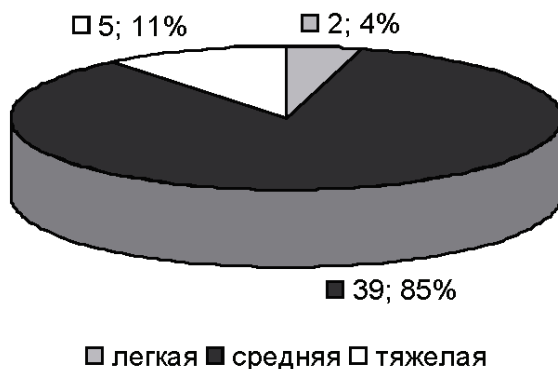


Диаграмма 3. Структура ХОБЛ по степени тяжести

Лечение фуллеренами проводилось в виде монотерапии у 140 человек, и только у 14 пациентов, страдающих БА, оно комбинировалось с базовой противовоспалительной терапией глюкокор-

тикостероидами (аэрозоль, суточная доза 800 мкг флексотида) и применением длительно действующих β_2 -адреностимуляторов (сереvent 100 мкг/сутки), что объяснялось тяжестью состояния.

У 89 пациентов с БА после первой ингаляции фуллеренов прирост ОФВ-1 составил $22,35 \pm 0,96\%$ ($85,89 \pm 4,97\%$ – $63,54 \pm 4,84\%$) (табл. 17). У 6 пациентов аналогичная закономерность имела место после третьей–четвертой ингаляций, что объясняется протеканием заболевания на фоне ОРВИ. Проводимые пробы с классическими бронхолитиками после ингаляций глобулярного углерода не приводили к дальнейшему росту показателя ОФВ-1 ($85,89 \pm 4,97\%$ – $85,61 \pm 4,08\%$), что свидетельствует о выраженном бронхолитическом эффекте фуллеренов, не уступающему традиционным бронхолитическим средствам.

Таблица 17

Проходимость бронхиального дерева, оцениваемая по ОФВ-1, в зависимости от применяемого бронхолитического средства у пациентов с БА, ХОБЛ, о. трахеитом (%)

Бронхообструктивный синдром	Исходный уровень ОФВ-1	Уровень ОФВ-1 после ингаляции фуллеренами	Уровень ОФВ-1 после ингаляции сальбутамола	Уровень ОФВ-1 после ингаляции мин. воды
БА (n = 95)	$63,54 \pm 4,84$	$85,89 \pm 4,97^*$	$85,61 \pm 4,08^*$	–
ХОБЛ (n = 46)	$67,32 \pm 4,92$	$71,14 \pm 4,97$	$70,28 \pm 4,94$	–
О. трахеит (n = 13)	$69,71 \pm 4,36$	$88,45 \pm 4,44^*$	$87,67 \pm 4,39^*$	–
Контроль (n = 44)	$65,76 \pm 4,27$	–	–	$67,98 \pm 4,32$

Примечание. * Различия достоверны по сравнению с показателями исходного уровня ОФВ-1 в соответствующих группах ($p < 0,05$).

У всех пациентов с БА рост показателя ОФВ-1 коррелировал с положительной клинической динамикой (значительное уменьшение частоты и тяжести приступов экспираторной одышки или их полное исчезновение, увеличение толерантности к физическим нагрузкам и др.). Следует отметить, что у больных БА, ухудшение состояния которых было связано с ОРВИ, вирусная инфекция протекала легче и закончилась к 4–5-м суткам, не потребовав подклю-

чения противовирусных препаратов и иных лекарственных средств, что объясняется известными лечебными свойствами фуллеренов, о которых было упомянуто выше.

Аналогичная ситуация наблюдалась у 13 человек с о. трахеитом ($88,45 \pm 4,44\%$ – $69,71 \pm 4,36\%$), однако у них бронхолитический эффект наступал после первой ингаляции (см. табл. 17).

У 41 больного с хроническим обструктивным бронхитом не выявлено достоверного прироста показателя ОФВ-1 от фуллеренов ($71,14 \pm 4,97\%$ – $67,32 \pm 4,92$), только у 5 пациентов ОФР-1 к окончанию курса лечения увеличился на $12,23 \pm 1,06\%$, (см. табл. 17). Вероятно, данный эффект связан как со спецификой заболевания, характеризующегося, в отличие от БА, ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, так и с возможностью короткого курса лечения в условиях санатория. Прирост показателя проходимости бронхов у данной подгруппы пациентов, возможно, связан с эвакуацией мокроты, снятием спазма гладкой мускулатуры бронхов и уменьшением отечности слизистой бронхов. Тем не менее у всех пациентов с ХОБЛ, прошедших курс фуллеренотерапии, отмечена положительная клиническая динамика, характеризующаяся уменьшением одышки экспираторного характера, улучшением отхождения мокроты, значительным уменьшением или полным исчезновением кашля и увеличением толерантности к физическим нагрузкам. В условиях отсутствия прироста показателя ОФВ-1 это может быть связано с улучшением вентиляционно-перфузионного соотношения.

У 14 пациентов с БА лечение фуллеренами комбинировалось с ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -адреностимуляторами. К окончанию курса (14 ингаляций) дозу данных лекарственных препаратов удалось уменьшить вдвое. Дальнейшее динамическое наблюдение за пределами санатория не привело к ухудшению течения заболевания.

Контрольную группу составили 44 человека (21 мужчина и 23 женщины) в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие в анамнезе БА с бронхообструкцией (ОФВ-1 $65,76 \pm 2,27\%$) на момент исследования. Ингаляции с минеральной водой в данной группе не привели к изменениям этого параметра ($67,98 \pm 4,32\%$ – $65,76 \pm 2,27\%$).

Таким образом, фуллерены обладают бронхолитической активностью [24, 25], не уступающей таковой другим препаратам, и могут быть использованы в качестве лекарственного средства в следующих клинических ситуациях:

- проведение бронхолитических проб;
- профилактика и лечение бронхообструктивного синдрома у больных ХОБЛ, БА в периоды вирусных эпидемий;
- лечение пациентов вышеуказанных групп с целью более быстрого взятия под контроль течения заболевания и уменьшения лекарственной нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ различных по природе патогенетических звеньев заболеваний легких (бактериальное, вирусное, аллергическое, индуцированное воздушными поллютантами), представленный в первой главе настоящей монографии, позволил нам выделить ряд характерных для них составляющих, объединенных общим понятием «воспаление», а именно: наличие нарушений в системах ПОЛ–АОЗ, протеазы-антипротеазы, микроциркуляции, нервной регуляции и иммунного реагирования. Еще раз следует подчеркнуть, что хотя инфекция органов дыхания является этиологическим фактором пневмонии, но ее присоединение к имеющемуся аллергическому воспалению при астме или химически индуцированному при ХОБЛ только утяжеляет течение последних. Именно общность этиологических и патогенетических звеньев представленных заболеваний легких значительно облегчает понимание места фуллеренов в их терапии.

Следует отметить, что, несмотря на продолжающееся пополнение знаний о новых биологических эффектах фуллеренов, их механизмы действия на биообъекты до сих пор не расшифрованы. В монографии представлен обзор наиболее распространенных в научном мире гипотез механизмов фуллеренов C_{60} . Наиболее часто обсуждаемой в литературе является гипотеза, базирующаяся на организации фуллеренами водных структур, действиями которых на вне- и внутриклеточном уровнях предлагается объяснить все известные свойства этих соединений. Так, например, с использованием широкого набора физико-химических методов Г. В. Андриевским и соавт. были получены данные, на основании которых они пришли к выводу, что основным механизмом стабилизации фуллеренов в водных растворах является образование супрамолекуляр-

ного комплекса типа $C_{60}@ \{H_2O\}n$. В данном комплексе молекула фуллерена окружена сферическими слоями взаимодействующих друг с другом молекул воды. Первый слой воды содержит 20–24 молекулы, которые прочно удерживаются у поверхности молекулы C_{60} электроно-донорными взаимодействиями между неспаренными электронами атомов кислорода воды (донор) и атомами углерода фуллерена (акцептор). Очевидно, что супрамолекулярные комплексы $C_{60}@ \{H_2O\}n$ ассоциируют друг с другом в водных растворах, и по данным просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ), может возникать широкий набор сферических кластеров $(C_{60}@ \{H_2O\}n)m$.

Г. В. Андриевский предполагает, что вода в кластере располагается на нескольких уровнях в зависимости от силы, связывающей каждый последующий слой с предыдущим. Первый слой – это вода, непосредственно прилегающая к поверхности фуллерена, за ним следует слой «переходной» воды, он в несколько раз шире первого, далее – слой «свободной» воды, связанный с предыдущим достаточно слабо, но сохраняющий заданную структуру. Именно такой структурой объясняется уникальная антиоксидантная активность $HuFn$. В данном случае однотипные свободные радикалы адсорбируются и концентрируются в одном упорядоченном слое гидратной оболочки, а водно-фуллереновая система является одновременно матрицей для синтеза и наработки более сложных молекул из простейших, и своеобразным «протектором» от радикального распада молекул, которые синтезировались в ее присутствии. Более того, эта модель предполагает, что фуллерены могут выступать в качестве прооксидантов. Действительно, оказалось, что при фотовозбуждении фуллеренов в воде генерируются супероксид-анион радикал ($O_2^{\cdot -}$) и, возможно, гидроксил-радикал ($\cdot OH$). В присутствии доноров электронов, например $NADH$, их продукция резко возрастает. Супероксидный радикал может появляться только при восстановлении молекулярного кислорода, следовательно, фуллерены способствуют его потреблению в воде.

Тем не менее накапливающиеся параллельно знаниям о фуллеренах знания о специфических свойствах организованной воды

требуют серьезной корректировки данных представлений. Авторами настоящей монографии предлагается гипотеза, объясняющая широкий спектр биоэффектов фуллеренов. Гипотеза основана на механизме действия гидратированных фуллеренов *in vivo*. Гидратные оболочки фуллеренов при контакте с мембраной мелатонин-продуцирующей клетки восстанавливают нормальное кластерное состояние внутриклеточной воды, корректируют уровень активных форм кислорода, что нормализует ритм золь–гель переходов на уровне цитоплазмы и ядра клетки, универсальных акцепторов любых физических воздействий, в том числе колебаний электромагнитных полей Земли сверхнизкой интенсивности. Восстановленный подобным образом циркадный ритм синтеза мелатонина реализуется на уровне целого организма в виде эффектов данного гормона, которые ранее связывались непосредственно с C_{60} .

Планируемые в дальнейшем исследования, целью которых будет являться установление влияния фуллеренов на циркадный ритм синтеза мелатонина в организме человека, позволят понять роль самих фуллеренов и гормона мелатонина в терапии БОД, подвести научную базу под показания и противопоказания к применению фуллеренов при легочной патологии. Следует отметить, что в настоящее время существует лечение диссинхронозов, развивающихся из-за нарушений выработки мелатонина, с помощью этого гормона, вводимого в организм. Использование C_{60} в рамках шунгитолечения открывает возможности немедикаментозной коррекции данных гормональных нарушений, разработки схем терапии с использованием шунгитовых, фуллеренсодержащих грязей в программах санаторно-курортного лечения. Можно полагать, что применение фуллеренов на разных этапах лечения (стационар – поликлиника – санаторий) повысит эффективность современных схем терапии БОД. Актуальным остается вопрос о целесообразности комбинированного лечения (фуллерены + мелатонин) у пациентов с легочной патологией.

Таким образом, фуллерены – необычные, интересные и весьма перспективные соединения с точки зрения возможности их использования в медицине в качестве лекарств. Следует признать,

что мы крайне мало знаем о фуллеренах, несмотря на то, что за последние 10 лет проделана большая работа по осмыслению их места в нанотехнологиях. Сегодня доказанность отсутствия токсических эффектов C_{60} позволяет перейти к изучению их биологического действия на человека. Поэтому установление ведущей роли фуллеренов в медицинских нанотехнологиях – это вопрос ближайшего будущего.

Открытие фуллеренов, как третьей формы углерода, привело к открытию четвертой формы воды, о которой мы также крайне мало знаем, несмотря на кажущуюся простоту ее химической формулы. Можно надеяться, что с уточнением механизма действия фуллеренов придет понимание значения водных кластеров для биоструктур человеческого организма.

Авторы настоящей монографии не преследовали цель отразить все, что известно о C_{60} и его производных, в работе отражены лишь те сведения, которые могут представлять интерес для специалистов, занимающихся терапией органов дыхания. В этом случае знание биологических эффектов фуллеренов позволит с определенным оптимизмом смотреть на решение многих накопившихся в медицине, в частности, в пульмонологии, серьезных проблем.

**Авторы выражают благодарность за помощь
в подготовке монографии**

Покровскому М. В. д. м. н., профессору, члену-корр. РАЕН, зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Ласкову В. Б. д. м. н., профессору, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Смирнову Л. П. д. б. н., ст. науч. сотр. лаборатории экологической биохимии Института биологии КарНЦ РАН.

Рожковой Н. Н. к. х. н., старшему научному сотруднику Института геологии КарНЦ РАН.

Доршаковой Н. В. д. м. н., профессору, зав. кафедрой семейной медицины, проректору по НИР ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Карапетян Т. А. к. м. н., доценту кафедры семейной медицины ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Чурносову М. И. д. м. н., профессору, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Шапошникову А. А. д. б. н., профессору, зав. кафедрой биологической химии ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Колобову Ю. Р. д. физ.-мат. н., профессору, зав. кафедрой материаловедения и нанотехнологий ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Розину В. М. д. ф. н., профессору, ведущему научному сотруднику Российской академии наук Института философии РАН, руководителю исследовательской группы философии техники.

Калинину Ю. К. д. т. н., генеральному директору НПК «Карбон-Шунгит».

Британ И. В. к. геол.-минер. н., ООО «НИИКМА-ГИДРОРУДА», зам. директора по научно-исследовательской работе.

Андриевскому Г. В. к. х. н., доценту отдела наноструктурных материалов института сцинтиляционных материалов (ИСМА) Национальной академии наук Украины, Научно-Технологического Концерна «Институт Монокристаллов» НАН Украины.

Васильченко Л. В. психологу санатория «Красиво».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АОЗ – антиоксидантная защита
АПУД – рассеянная эндокринная система
АФК – активные формы кислорода
БА – бронхиальная астма
БАВ – биологические активные вещества
БелГУ – Белгородский государственный университет
БОД – болезни органов дыхания
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГАМК – глутаминаминomásляная кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЗНОД – инфекционные заболевания нижнего отдела дыхания
ИЛ (IL) – интерлейкин
ИК – инфракрасный
КФ – коэффициент фильтрации
МКБ – международная классификация болезней
МЗРФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации
мг-экв./ л – миллиграмм-эквивалент/литр
НИИ – научно-исследовательский институт
НПК – научно-производственный комплекс
НЭ – нейтрофильная эластаза
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПАВ – поверхностно активные вещества
ПВП – поливинилпирролидон
ПДК – предельно допустимая концентрация
ППП – потери при прокаливании
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РЛА – реография легочной артерии
РЛВ – давление в легочной артерии
СМД – сверхмалые дозы
СОД – супероксиддисмутаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СР – свободные радикалы
ТГФ – тетрагидрофурановый раствор
ТМ – тяжелые металлы
 $T_{пл}$ – температура плавления
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФ-диапазон – ультрафиолетовый диапазон
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФВД – функция внешнего дыхания
ФКГ – фонокардиограмма
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких
ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦИПБ – церебральное информационное поле болезни
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМИ – электромагнитное излучение
ChN – анион фуллерена в тетрагидрофурановом водном растворе
DLS – динамическое светорассеяние
C₆₀FWS – водный раствор фуллеренов
IgE – иммуноглобулин класса E
HyFn – гидратированный фуллерен
Mts. – метастазы
NO – оксид азота
Per os – через рот
R – радикал
SANS – малоугловое светорассеяние

ЛИТЕРАТУРА

1. Peter E. Cohan. Technology and Value Creation in Combinatorial Materials Science / COMBI 2001. The 4th Annual International Symposium on Combinatorial Approaches for New Materials Discovery. San Diego: CA USA, 2001. P. 231.
2. Phoenix C., Drexler E. Safe exponential manufacturing // Nanotechnology. 2006. Vol. 15, N 8. P. 869–872.
3. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Химическая физика. 2003. Т. 22, № 2. С. 21–40.
4. Хадарцев А. А., Туктамышев И. Ш. Шунгит в медицине. Информационный материал. Тула, 2005. С. 5–6.
5. Матюхин С. И., Фроленков К. Ю. Участие молекул буферного газа в процессе образования фуллеренов // Известия. Естественные науки. Орел ГТУ, 2003. Т. 1–2. С. 68–70.
6. Андриевский Г. В., Ключков В. К., Деревянченко Л. И. Токсична ли молекула фуллерена C_{60} ?, или к вопросу: «какой свет будет дан фуллереновым нанотехнологиям – красный или все-таки зеленый?». Институт Терапии АМН Украины. 2004. С. 5–12.
7. Калинин Ю. К. Экологический потенциал шунгита // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 5–10.
8. Соколов В. И., Станкевич И. В. Фуллерены – новые аллотропные формы углерода: структура, электронное строение и химические свойства // Успехи химии. 1993. Т. 62, № 5. С. 455.
9. Tikhomirov A. A., Andrievsky G. V. Chronic alcoholization-induced damage to astroglia and intensification of lipid peroxidation in the rat brain protector effect of hydrated form of fullerene C_{60} // Neurophysiology. 2007. Vol. 39, N 2. P. 119–125.
10. Lai Y. L., Murugan P., Hwang K. C. Fullerene derivative attenuates ischemia-reperfusion-induced lung injury // Life Sci. 2003. Vol. 72, N 11. P. 1271–1278.

11. Mchedlov-Petrosyan N. O., Klochkov V. K., Andrievsky G. V. Colloidal dispersions of fullerene C_{60} in water: some properties and regularities of coagulation by electrolytes // J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1997. Vol. 93. P. 4343–4346.

12. Lai H. S., Chen W. J., Chiang L. Y. Free radical scavenging activity of fullerene on the ischemia-reperfusion intestine in dogs // World J. Surg. 2000. Vol. 24, N 4. P. 450–454.

13. Онищенко Е. Н. Фуллерены как антиоксиданты // Бюллетень ПерсТ. 2002. Т. 22. С. 1.

14. Ширинкин С. В., Мартыненко К. А. Использование шунгитовой пасты «Шунгирит» для наружного применения у больных с остеохондрозом позвоночника // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 84–88.

15. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bolbukh T. V., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solutions of C_{60} fullerene with help of FT-IR Reflectance and UV-VIS spectroscopy // Chem. Phys. Letters. 2002. Vol. 364. P. 8–17.

16. Yang D. Y., Wang M. F., Chen I. L. et al. Systemic administration of water-soluble hexasulfonated C_{60} (FC4S) reduces cerebral ischemia-induced infarct volume in gerbils // Neurosci Lett. 2001. Vol. 311, N 2. P. 121–124.

17. Ширинкин С. В., Мартыненко К. А. Использование шунгитового фуллереноподобного углерода в лечении больных с неврологическими синдромами остеохондроза позвоночника // 72-я Научная конференция КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН «Университетская наука: взгляд в будущее». Курск, 2007. С. 155–157.

18. Ширинкин С. В. Использование шунгитовой пасты «Шунгирит» для наружного применения у больных с остеоартрозом различной локализации // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 80–84.

19. Andrievsky G. V., Zhmuro A. V., Zabobonina L. V. First clinical case of treatment of patient (volunteer) with rectal adenocarcinoma by hydrated fullerenes: natural course of the disease or non-specific anticancer activity / The Electrochemical Society Interface. Canada: Spring, 2000. P. 700.

20. Сыренский А. В., Галагудза М. М., Егорова Е. И. Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерепа // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10, № 3. С. 1–7.

Литература

21. Lu L. H., Lee Y. T., Chen H. W. et al. The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullereneol, polyhydroxylated C₆₀, on vascular smooth muscle cells // Br. J. Pharmacol. 1998. Vol. 123, N 6. P. 1097–1102.
22. Пиотровский Л. Б., Киселев О. И. На пути к наномедицине. Фуллерены в биологии. Северо-западное отделение Российской академии наук. СПб.: Росток, 2006. С. 257–258.
23. Ширинкин С. В. Медицинские нанотехнологии. Фуллеренотерапия (шунгитотерапия) в программах восстановительного лечения. Белгород, 2008. С. 5–28.
24. Ширинкин С. В. Применение шунгитового фуллереноподобного углерода в терапии бронхообструктивного синдрома // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 88–94.
25. Ширинкин С. В. Способ лечения больных с бронхообструктивным синдромом. Патент на изобретение № 2308296 от 20.10.2007 г.
26. Ширинкин С. В. Способ лечения больных с нарушениями памяти // Патент на изобретение № 2308296 от 20.10.2007 г.
27. Ширинкин С. В. Медицинские нанотехнологии. Использование природных фуллеренов при патологии памяти, внимания и реакций // Мир психологии. 2007. Т. 3, № 51. С. 170–174.
28. Запороцкая И. В., Чернозатонский Л. А. Исследование механизма положительного влияния фуллерена на процессы восстановления пространственной памяти // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 2. С. 117–119.
29. Чучалин А. Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей // Пульмонология. 1999. Т. 2. С. 6–9.
30. Чернеховская Н. Е., Ярема И. В., Вторенко В. И. и др. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии // Пульмонология. 2000. Т. 3. С. 41–43.
31. Воробьев Л. П., Бусаров Г. А. Факторы, влияющие на исходы острой пневмонии // Пульмонология. 1997. Т. 1. С. 18–24.
32. Путов Н. В., Симбирцев С. А. Клинические и экспериментальные аспекты пульмонологии // Вестник РАМН. 1998. Т. 1. С. 34–38.
33. Лаптев В. Я., Домникова Н. П., Горбунов Н. А. Рентгенологические особенности назокомиальных пневмоний // Пульмонология. 1999. Т. 4. С. 31–35.
34. Новиков Ю. К. Современные подходы к лечению пневмоний // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 5. С. 251–254.

35. Чучалин А. Г. Хронический обструктивный бронхит // Тер. Архив. 1997. Т. 3. С. 5–9.
36. Чучалин А. Г. Болезни легких курящего человека // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 5–13.
37. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Тяжелая внебольничная пневмония // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 5. С. 177–181.
38. Ширинкин С. В. Характеристика микроэлементного статуса при пневмонии у жителей региона Карелии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Петрозаводск, 2004. С. 3–15.
39. Смулевич В. Б. Профессия и рак. М.: Медицина, 2000. 80 с.
40. Щеплягина Л. А., Легонькова Т. И., Моисеева Т. Ю. Клиническая значимость дефицита цинка для здоровых детей: новые возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 16. С. 730–732.
41. Коваленко А. И., Масюк В. С., Доршакова Н. В. и др. Качество окружающей среды Республики Карелия и ее влияние на здоровье человека // Научно-практическая конференция «Состояние биосферы и здоровье людей». Пенза, 2001. С. 51–54.
42. Hozumi Yamada, Viktor V. Damiano, Ai-Ling, Ms. David R. Meranze et al. Microcirculation and hemostasis in influenza and acute viral respiratory infections complicated with pneumonitis // The American journal of pathology. 1982. Vol. 109, N 2. P. 145–156.
43. Lundback B., Stjernberg N., Torsberg B. et al. Epidemiology of respiratory symptoms lung function and important determinants // Tuder. and Lung Disease. 1994. Vol. 75. P. 116–126.
44. Prieditis N., Adamson I. Comparative pulmonary toxicity of various soluble found urban particulate dust // Exp. Lung Res. 2002. Vol. 28, N 7. P. 563–576.
45. Доршакова Н. В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Севера. Петрозаводск, 1997. С. 5–28.
46. Доршакова Н. В., Горюнов А. С., Карапетян Т. А., Ширинкин С. В. К вопросу о формировании «адаптационного синдрома» у здоровых жителей региона Карелии // Восьмой Международный симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации». М., 1998. С. 111–112.
47. Доршакова Н. В., Давыдов С. А. Хроническая обструктивная болезнь легких. Петрозаводск, 1998. С. 5–14.
48. Тернер-Уорвик. Иммунология легких / пер. с англ. М.: Медицина, 1982. С. 5–17.

Литература

49. Чучалин А. Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология. 1998. Т. 4. С. 5–29.
50. Величковский Б. Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология. 2000. Т. 3. С. 10–18.
51. Харьков А. С., Чесникова А. И., Гайдар Е. Н. и др. Справочник пульмонолога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. С. 8–45.
52. Мартынов А. И., Мухин Н. А., Моисеев В. С., Галявин А. С. Клиническая физиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. Т. 1. С. 372–379.
53. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания. М.: Медицина, 2000. С. 181–206, 375–378.
54. Bogomolov B. P., Deviatkin A. V. Microcirculation and hemostasis in influenza and acute viral respiratory infections complicated with pneumonitis // Ter. Arkh. 2002. 74. N 3. P. 44–48.
55. Ильина Ю. М., Доршакова Н. В., Ширинкин С. В. Особенности течения пневмонии в экологически нестабильной среде // Молодежная научная школа «Биоиндикация-98». Петрозаводск, 1998. С. 210–215.
56. Гельцер Б. И., Печатников Л. М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией // Клиническая медицина. 1991. Т. 12. С. 35–37.
57. Караулов А. В., Марциновски В. Ю., Хваталин И. В. и др. Некоторые аспекты иммуномоделирующей терапии больных затяжной пневмонией в период реконвалесценции // Тер. Архив. 1986. Т. 4. С. 113–117.
58. Чиркин А. А., О कोरोков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь, 1993. С. 61–66.
59. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература, 2000. Т. 3. С. 158–232.
60. Приказ Минздрава РФ от 9 октября 1998 г. № 300. Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.
61. Алыбаев А. М., Бобков Ю. Г., Лосев А. С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988. С. 5–6.
62. Пермяков Н. К., Баринаева М. В. Клинико-анатомические и этиологические особенности крупозной пневмонии // Пульмонология. 1999. Т. 3. С. 92–96.
63. Проворотов В. М., Семенова Г. Г., Великая О. В., Никитина Н. Н. Динамика клинических проявлений и активности ферментов в бронхиальном смыве при лечении больных затяжной пневмонией с применением энтеросорбента // Пульмонология. 1997. Т. 1. С. 32–35.

64. Яковлев С. В. Лечение инфекций нижних дыхательных путей у больных пожилого возраста // Тер. Архив. 1997. Т. 12. С. 57–66.
65. Матвейков Г. П. Лечение внутренних болезней. Минск: Беларусь, 1997. С. 28–33.
66. Раков А. Л., Панфилов Д. Н., Гельцер Б. И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом) // Пульмонология. 2001. Т. 1. С. 57–62.
67. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикрозэлементозы. Киев: Здоровье, 1989. С. 42–53, 69–73, 77–83.
68. Bakke S., Baste V., Hanao R., Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents // Thorax. 1991. Vol. 46. P. 863–870.
69. Bouhafs R. K., Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria // Lung. 1999. Vol. 177, N 2. P. 101–105.
70. Bouhafs R. K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci // Pediatr. Pulmonol. 2000. Vol. 30, N 2. P. 106–130.
71. Nadel J. A. Some epithelial metabolic factors affecting airway smooth muscle // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. Vol. 138, N 6/2. P. 22–23.
72. Allerga L., Fabbri L. M., Picotti G., Mattoti. Bronchial epithelium and asthma // Eyr. Despir. J. 1989. Vol. 2, N 6. P. 460–468.
73. Gao Y., Vanhoutte D. M. Epithelium acts as a modulator and a diffusion barrier in the responses of canine airway smooth muscle // J. Physiol. 1989. Vol. 257. P. 240–251.
74. Morrison D., Rahman T., Lannan S., Macnee W. Epithelial permeability inflammation and oxidant stress in the air spaces of smokers // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1999. Vol. 159, N 2. P. 473–479.
75. Невзорова В. А., Елисеєва Е. В., Зуґа М. В. и др. Нитрооксидермические механизмы регуляции бронхов и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 13–18.
76. Орлов С. Н., Баранова И. А., Чучалин А. Г. Внутриклеточные системы сигнализации при патологии легких. Транспорт ионов в клетках дыхательных путей // Пульмонология. 1999. Т. 1. С. 77–83.
77. Sigal O. L., Becker K. L. Arachidonic acid is - lipoxygenase and airway epithelium // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. Vol. 138, N 6/2. P. 35–40.
78. Storm L., Zerimech F., Rion Y. et al. Inhaled nitric oxide neither alters oxidative stress parameters nor induces lung inflammation in premature lambs

Литература

with maderate hyaline membrane diasease // Biol. Neonate. 1998. Vol. 73, N 3. P. 172–181.

79. Гембицкий Е. В., Новоженев В. Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии // Клиническая медицина. 1994. Т. 5. С. 7–12.

80. Малышенкова И. К., Дидковский Н. А. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 21. С. 973–977.

81. Михайленко А. А., Покровский В. И. Вторичная иммунная недостаточность // Тер. Архив. 1998. Т. 11. С. 5–9.

82. Новоженев В. Г., Гембицкий Е. В. Пневмонии у молодых мужчин в экстремальных условиях // Клиническая медицина. 1998. Т. 3. С. 18–20.

83. Сильвестров В. И., Караулов А. В., Марциновски В. Ю. и др. Особенности лечения острой пневмонии в пожилом и старческом возрасте // Тер. Архив. 1984. Т. 9. С. 20–24.

84. Сильвестров В. П. О диагностике и лечении пневмоний // Тер. Архив. 1998. Т. 9. С. 45–49.

85. Соколова Е. И. Клиническая иммунология. М.: Медицина, 1998. С. 79–89.

86. Новоженев В. Г., Горлика Н. К., Колomoец Н. М. и др. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов больных пневмонией на функции фибробластов // Пульмонология. 1995. Т. 3. С. 84–88.

87. Караулов А. В. Клиническая иммунология. М.: Мед. иформ. агентство. 1999. С. 114–144.

88. Afanasyeva I. B., Ostakhovitch E. A., Mikhalehik E. V. et al. Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin bu complexation with transition metals // Biochem. Pharmacol. 2001. Vol. 61, N 6. P. 677–684.

89. Chen J. R., Weng C. N., Ho T. J. et al. Identification of the copper-zinc superoxide dismutase activity in micoplasma hyopneumoniae // Vet. Microbiol. 2000. Vol. 73, N 4. P. 301–310.

90. Дремина Е. С., Шаров В. С., Владимиров Ю. А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов. Методологические аспекты // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 73–75.

91. Airide A. I. Serial copper and ceruloplasmin levels in African newborns with emphasis on the sick and stable preterm infat and their antioxidant capacities // Early Hum. Dev. 1998. Vol. 52, N 3. P. 199–210.

92. Коган А. Х., Даниляк И. Г., Стремоухов А. А. Реакция генерации активных форм кислорода лейкоцитами на гистамин при различных формах тяжести обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 30–33.
93. Ledwozyw A., Stolarczyk H. The involvement of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of bronchopneumonia in calves. I. Activated granulocyte induced lipid peroxidation in red blood cells // Acta. Vet. Hung. 1991. Vol. 39, N 3–4. P. 175–85.
94. Nowak D., Zieba M., Zawiasa D. et al. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia // Monaldi Arch. Chest. Dis. 1996. Vol. 51, N 3. P. 188–93.
95. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. 2001. Т. 3. С. 45–51.
96. Ландышев С. Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмонии // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 41–44.
97. Проворотов В. М., Бузуртанов В. И. Сравнительная оценка состояния сурфактантной системы при пневмонии и раке легкого // Пульмонология. 1996. Т. 1. С. 32–34.
98. Прозорова Г. Г., Сильвестров В. П., Символосов С. И., Никитин А. В. Эффективность мембраностабилизирующей терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. Архив. 1997. Т. 10. С. 34–36.
99. Бутенко Г. М., Быць Ю. В., Горбань В. А. Микроэлементный статус при пневмонии // Патологическая физиология. 1977. Т. 3. С. 184–192.
100. Смуглов Е. П., Кузнецов Н. С., Нескормный В. Н. Возможности коррекции антипротеазного потенциала у больных острой пневмонией // Пульмонология. 1998. Т. 2. С. 71–73.
101. Федосеев Г. Б., Емельянов А. В., Малакаускас К. К. и др. Терапевтические возможности сульфата магния при бронхиальной астме // Тер. Архив. 1991. Т. 63, № 12. С. 27–29.
102. Galland L. Magnesium. // J. Cell. Physiol. 1988. Vol. 75–76. P. 290–299.
103. Stanley S. Tai., Chi-Jen Lee., Ruth E. Winter. Hemin utilization is related to virulence of streptococcus pneumoniae // Infection and immunity. 1993. Vol. 12. P. 5401–5405.
104. Бала Ю. М., Лифшиц В. М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней. Воронеж, 1973. С. 22–23.
105. Скулачев В. П. H₂O₂-сенсоры легких и кровеносных сосудов и их роль в антиоксидантной защите организма // Пульмонология. 2000. Т. 2. С. 6–9.

Литература

106. Брюханова Э. В., Осипов А. Н., Владимиров В. А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 56–59.
107. Соодаева С. К., Острахович Е. А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при взаимодействии с асбестом // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 50–52.
108. Руссу В. Г. О роли легочного кровообращения в системе защитных механизмов легких и патогенезе пневмонии // Педиатрия. 1981. Т. 1. С. 14–16.
109. Юлдашев К. Ю., Камилов М. К., Махмудова З. У., Ирмухамедов Р. А. Эритроцитарные фосфолипиды, гемокоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией // Клиническая медицина. 1987. Т. 3. С. 45–48.
110. Данциг И. И., Скипский И. М., Смутьская Г. П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика // Тер. Архив. 1999. Т. 3. С. 32–35.
111. Либман О. Л, Чучалин А. Г., Шугинин И. О. Лечение бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами // Пульмонология. 2006. Т. 6. С. 84–87.
112. Демко И. В., Гордеева Н. В., Петрова М. М., Артюхов И. П. Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля // Пульмонология. 2007. Т. 2. С. 68–73.
113. Биличенко Т. Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. д. м. н. А. Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. Т. 1. С. 400–423.
114. Минкалов Э. К. Распространенность бронхиальной астмы и ее факторов риска среди взрослого населения Республики Дагестан в зависимости от производственных и климатических условий // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 103–105.
115. Rottem M., Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease // Int. Arch. Allergy Immunol. 2003. Vol. 132. P. 210–214.
116. Barnes K. C., Marsh D. G. The genetics and complexity of allergy and asthma // Immunol. Today. 1998. Т. 19. С. 325–332.
117. Jarvis D., Burney P. Epidemiology of atopy and atopic diseases // Allergy and allergic diseases / Ed. A. B. Kay. Blackwell Science. Oxford, 1997. P. 1208–1224.
118. Woolcock A. J., Peat J. K. Evidence for the increase of asthma worldwide. The rising trends in asthma / Ed. D. Chadwick, G. Cadrew // J. Wiley and Sons. Chichester, 1997. P. 122–139.

119. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В., Гавришина Е. А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология. 2006. Т. 6. С. 94–103.
120. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. 2003. Т. 2, № 12. С. 498–508.
121. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Кобякова О. С. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 2. С. 86–92.
122. Coca A. F., Cooke R. A. On the phenomenon of hypersensitivity // J. Immunol. 1923. Vol. 8. P. 163–182.
123. Cookson W.O.C.M. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? // Trends Genet. 2003. Vol. 19. P. 169–172.
124. Cookson W.O.C.M., Sharp P. A., Faux J. A., Hopkin J. M. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q // Lancet. 1989. P. 1292–1295.
125. Hopkin J. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor // Allergy. 1996. Vol. 33. P. 97–108.
126. Anderson G. G., Cookson W.O.C.M. Recent advances in the genetics of allergy and asthma // Mol. Med. Today. 1999. Vol. 5. P. 264–273.
127. Lin S., Cicala C., Scharenberg A. M. et al. The Fc.RI. subunit functions as an amplifier of the Fc.RI.-mediated cell activation signals // Cell. 1996. Vol. 85. P. 985–995.
128. Zhang Y., Lefort J., Kearsey V. et al. A genome-wide screen for asthma-associated quantitative trait loci in a mouse model of allergic asthma // Hum. Mol. Genet. 1999. Vol. 8. P. 601–605.
129. Ивашенко Т. Э., Сиделева О. Г., Петрова М. А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. 2001. Т. 37. С. 107–111.
130. Колчанов Н. А., Ананько Е. А., Колпаков Ф. А. и др. Генные сети // Молекулярная биология. 2000. Т. 34, № 4. С. 533–544.
131. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Огородова Л. М. и др. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 492–503.
132. Paul W. E., Seder R. A. Lymphocyte response and cytokines // Cell. 1994. Vol. 76. P. 241–251.

Литература

133. Stavnezer J. Antibody class switching // *Adv. Immunol.* 1996. Vol. 61. P. 79–146.
134. Holgate S. T. The epidemic of allergy and asthma // *Nature.* 1999. Vol. 402, N 2. P. 4.
135. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma // *Thorax.* 1999. Vol. 54. P. 825–857.
136. Ricci M., Matucci A., Rossi O. Pathogenetic mechanisms and genetic aspects of bronchial asthma // *ACI International.* 1997. Vol. 9. P. 141–148.
137. Kita H., Gleich G. J. Chemokines active on eosinophils. Potential roles in allergic inflammation // *J. Exp. Med.* 1996. Vol. 183. P. 2421–2426.
138. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Петровкий Ф. И. и др. Анализ связи полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, CYP2C19 и CYP2E1 с атопией у жителей г. Томска // *Медицинская иммунология.* 2003. Т. 5, № (1/2). С. 107–112.
139. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Пузырев В. П. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы // *Медицинская генетика.* 2003. Т. 2, № 3. С. 130–135.
140. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П., Огородова Л. М. и др. Оценка ассоциации полиморфизма T113M гена IL9 с бронхиальной астмой // *Генетика.* 2000. Т. 36, № 4. С. 559–561.
141. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П., Огородова Л. М. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // *Генетика.* 2002. Т. 38, № 12. С. 1710–1718.
142. Adjers K., Pessi T., Karjalainen J. et al. Epistatic effect of IL1A and IL4RA genes on the risk of atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 445–447.
143. Sandford A. J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. P. 135–140.
144. Fageras Bottcher M., Hmani-Aifa M., Lindstrom A. et al. ATLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin 12(p70) responses in Swedish children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 561–567.
145. Freidin M. B., Kobayakova O. S., Ogorodova L. M., Puzyrev V. P. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease // *Comparative Func. Genom.* 2003. Vol. 4. P. 346–350.

146. Fryer A. A., Bianco A., Hepple M. et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 1437–1442.
147. Fryer A. A., Spiteri M. A., Bianco A. et al. The -403 G > A promoter polymorphism in the RANTES gene is associated with atopy and asthma // *Genes Immun.* 2000. Vol. 3. P. 509–514.
148. Graves P. E., Kabesch M., Halonen M. et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene associated with total serum IgE levels in three populations of white children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. P. 506–513.
149. He J.-Q., Chan-Yeung M., Becker A. B. et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children // *Genes Immun.* 2003. Vol. 4. P. 385–389.
150. Hoffjan S., Ostrovnaia I., Nicolae D. et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 511–518.
151. Moffatt M. F., Cookson W.O.C.M. The genetics of specific allergy // *Allergy.* 1996. Vol. 33. P. 71–96.
152. Moffatt M. F., Cookson W.O.C.M. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 551–554.
153. Moffatt M. F., Schou C., Faux J. A. et al. Germline TCR-A restriction of immunoglobulin E responses to allergen // *Immunogenetics.* 1998. Vol. 46. P. 226–230.
154. Nickel R. G., Casolaro V., Wahn U. et al. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. P. 1612–1616.
155. Nicolae D., Cox N. J., Lester L. et al. A fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21 // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 349–357.
156. Ramsey C. D., Lazarus R., Camargo C. A. et al. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma // *Genes Immun.* 2005. doi:10.1038/sj.gene.6364170.
157. Laing I. A., Goldblatt J., Eber E. et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma // *J. Med. Genet.* 1998. Vol. 35. P. 463–467.
158. Rosenwasser L. J., Klemm D. J., Dresback J. K. et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy // *Clin. Exp. Allergy.* 1995. Vol. 25. P. 74–78.

Литература

159. Sandford A. J., Chan H. W., Wong G. W. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. Vol. 5. P. 519–527.
160. Van der Pouw Kraan T. C., van Veen A., Boeije L. C. et al. An IL13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma // *Genes Immun.* 1999. Vol. 1. P. 61–65.
161. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine // *Thorax.* 1999. Vol. 54. P. 818–824.
162. Tanaka K., Sugiura H., Uehara M. et al. Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema: alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 800–803.
163. Baldini M., Lohman I. C., Halonen M. et al. A polymorphism in the 5. flanking region of the CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. Vol. 20. P. 976–983.
164. Вавилин В. А., Макарова С. И., Ляхович В. В. и др. Оценка связи генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков с некоторыми проявлениями сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2002. Т. 1. С. 74–77.
165. Hu X., O'Donnell R., Srivastava S. K. et al. Active site architecture of polymorphic forms of human glutathione S-transferase P1-1 accounts for their enantioselectivity and disparate activity in the glutathione conjugation of 7-, 8-, dihydroxy-9-, 10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 235. P. 424–428.
166. Kabesch M., Carr D., Weiland S. K., von Mutius E. et al. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol. 34. P. 340–345.
167. Pykalainen M., Kinos R., Valkonen S. et al. Association analysis of common variants of STAT6, GATA3 and STAT4 to asthma and high serum IgE phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. P. 80–87.
168. Holla L. I., Schuller M., Buckova D. et al. Neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism and IgE-mediated allergy in the Central European population // *Allergy.* 2004. Vol. 59. P. 548–552.
169. Kruse S., Mao X. Q., Heinzmann A. et al. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 66. P. 1522–1530.
170. Senak M., Pierzchalska M. M., Bazan-Socha S. et al. Enhanced expression of the leukotriene C(4)synthase due to overactive transcription of an

allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004. Vol. 23. P. 290–296.

171. Hall I. P., Wheatley A., Christie G. et al. Association of CCR5 delta32 with reduced risk of asthma // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1264–1265.

172. Hill M. R., Cookson W.O.C.M. A new variant of the subunit of the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI- E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5. C. 959–962.

173. Heinzmann A., Mao X. Q., Akaiwa M. et al. Genetic variants of IL-13 signaling and human asthma and atopy // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9. P. 549–559.

174. Fukai H., Ogasawara Y., Migita O. et al. Association between a polymorphism in cysteinyl leukotriene receptor 2 on chromosome 13q14 and atopic asthma // *Pharmacogenetics.* 2004. Vol. 14. P. 683–690.

175. Kruse S., Japha T., Tedner M. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor gene are associated with atopy and influence the signal transduction // *Immunology.* 1999. Vol. 96. P. 365–371.

176. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q. et al. Ile50Val variants of IL4Ra upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma // *Nat. Genet.* 1998. Vol. 19. P. 119–120.

177. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.-Q. et al. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α-chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 1227–1231.

178. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in gene encoding for the 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. Vol. 8. P. 334–339.

179. Shirakawa T., Li A., Dubowitz M. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 7. P. 125–129.

180. Shirakawa T., Mao X.-Q., Sasaki S. et al. Association between atopic asthma and a coding variant of FcεRI in a Japanese population // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5. P. 1129–1130.

181. Сафронова О. Г., Вавилин В. А., Ляпунова А. А. Взаимосвязь между полиморфизмом глутатионовой S-трансферазы P1 и бронхиальной астмой и atopическим дерматитом // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2003. Т. 10. С. 73–75.

182. Gao J. M., Lin Y. G., Qui C. C. et al. Beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in Chinese Northern asthmatics // *J. Chin. Med. Sci.* 2004. Vol. 3. P. 164–169.

Литература

183. Gao P. S., Huang S. K. Genetic aspects of asthma // *Panminerva Med.* 2004. Vol. 46. P. 121–134.
184. Gao P.-S., Mao X.-Q., Roberts M. H. et al. Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopyc asthma // *J. Med. Genet.* 2000. Vol. 37. P. 380–382.
185. Hershey G. K., Friedrich M. F., Esswein L. A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the a subunit of the interleukin-4 receptor // *New Eng. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1720–1725.
186. Alm J. S., Sanjeevi C. B., Miller E. N. et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMPI) and D2S1471 // *Genes Immun.* 2002. Vol. 3. P. 71–77.
187. Hasegawa K., Tamari M., Shao C. et al. Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma // *Hum. Genet.* 2004. Vol. 115. P. 295–301.
188. Hirota T., Obara K., Matsuda A. et al. Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma // *J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 49. P. 370–375.
189. Van Eerdewegh P., Little R. D., Dupuis J. et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness // *Nature.* 2002. Vol. 418. P. 426–430.
190. Yan L., Galinsky R. E., Bernstein J. A. et al. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma // *Pharmacogenetics.* 2000. Vol. 10. P. 261–266.
191. Вавилин В. А., Макарова С. И., Ляхович В. В. и др. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // *Генетика.* 2002. Т. 38, № 4. С. 539–545.
192. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Макарова С. И. Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к БА и формировании особенностей ее клинического фенотипа // *Вестник РАМН.* 2000. Т. 12. С. 36–41.
193. Ляхович В. В., Гавалов С. М., Вавилин В. А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации и особенности бронхиальной астмы у детей // *Пульмонология.* 2002. Т. 12. С. 31–38.
194. Zou J., Young S., Zhu F. et al. Microarray profile of differently expressed genes in a monkey model of allergic asthma // *Genome Biol.* 2002. Т. 3. Research 0020.1–0020.13. Available at <http://genomebiology.com/2002/3/5/research/0020>.
195. Приходько О. Б., Ландышев Ю. С., Романцова Е. Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // *Пульмонология.* 2005. Т. 1. С. 73–76.

196. Архипов В. В., Валеев Р. Ш., Махмутходжаев А. Ш. и др. Заболевания легких при беременности. М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. 88 с.
197. Фассахов Р. С. Дышите глубже – вы беременны (школа молодой матери) // Астма и аллергия. 1997. Т. 1. С. 6–7.
198. Фассахов Р. С. Радость материнства астма не отнимет // Астма и аллергия. 1998. Т. 2. С. 3.
199. Лотоцкий А. Ю. Значение микросоциальных и личностных факторов в патогенезе бронхиальной астмы и роль психотерапии у этих больных: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 1994. С. 3–12.
200. Николаева В. В. Психологические аспекты рассмотрения внутренней картины болезни // Психологические проблемы психогигиены, психопрофилактики и медицинской психологии. Л.: Наука, 1976. С. 12–28.
201. Николаева В. В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. М.: Наука, 1995. С. 37–48.
202. Булатов П. К., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. Л.: Медицина, 1975. 56 с.
203. Булатов П. К., Филиппов В. Л. Вопросы гематологии, нефрологии и пульмонологии. М.: Медицина, 1975. С. 330–332.
204. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. М.: «Эксмо», 2002. С. 56–58.
205. Куприянов С. Ю., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма как способ психологической адаптации к микросоциальной среде // Тер. Архив. 1985. Т. 5. С. 31–36.
206. Целибеев Б. А. Психические нарушения при соматических заболеваниях. М.: Медицина, 1999. С. 5–18.
207. Коваленко Н. А. Эмоциональный и телесный опыт ребенка с бронхиальной астмой. М.: Медицина, 1998. С. 9–27.
208. Gamlin L. Mast cells respond to Pavlovian conditioning // New Sci. 1989. Vol. 1649, N 121. P. 38.
209. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. С. 112–126.
210. Волков В. Т. Личность и болезнь. Томск, 1995. С. 5–17.
211. Зубцовская Н. Н., Беляева А. П., Трофимов В. И. Влияние гормонов эндокринных желез на проходимость бронхов // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Л.: Наука, 1984. С. 116–132.
212. Трофимов В. И. Современные представления о роли гормональных нарушений в патогенезе бронхиальной астмы Л.: ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, 1989. С. 32–34.

Литература

213. Ландышев Ю. С. Результаты комплексного исследования эндокринной системы у больных бронхиальной астмой / под ред. Г. Б. Федосеева. Л.: Медицина, 1985. С. 41–44.
214. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M. G., Calvo J. R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // J. Immunol. 1997. Vol. 159, N 2. P. 574–581.
215. Murray C. J. L., Lopez A. D. Evidence-based health policy-lessons the Global Burden of Disease // Study. Science. 1996. Vol. 274. P. 740–743.
216. Thom T. J. International comparisons in COPD mortality // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Vol. 140. P. 27–34.
217. Behera D., Jindal S. K. Respiratory symptoms in women using domestic cooking fuels // Chest. 1991. Vol. 100. P. 385–388.
218. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. / Под ред. д. м. н. А. Г. Чучалина. М.: Изд-во «Атмосфера», 2003. С. 11–47.
219. Сахарова Г. М., Чучалин А. Г. Лечение табачной зависимости // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 5. С. 168–173.
220. Peto R., Lopez A. D. et al. Mortality from tobacco in developed countries indirect estimation from national vital statistic // The Lancet. 1992. Vol. 339. P. 1268–1278.
221. Доршакова Н. В., Карапетян Т. А., Кочерин С. В., Ширинкин С. В. Результаты пульмонологического скринингового исследования населения Республики Карелия // Международная конференция «Актуальные вопросы пульмонологии». Петрозаводск, 2000. С. 36.
222. Федосеев Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Наука, 1995. С. 139–149.
223. Трубников Г. В., Варшавский Б. Я., Галактионова Л. Н. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология. 2002. Т. 4. С. 37–40.
224. Кубраков Д. В. Как раскрыли тайну карельского шунгита // Комсомольская правда. 2005. № 11. С. 4.
225. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Derevyanchenko L. I. Is C₆₀ fullerene molecule toxic?! Fullerenes, Nanotubes and Carbon // Nanostructures. 2005. Vol. 13, N 4. P. 363–376.
226. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bordyuh A., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solution of C₆₀ fullerenes with

help of FT-IR reflectance and UV-VIS spectroscopy // Chem. Phys. Letters. 2002. Vol. 364. P. 8–17.

227. Ширинкин С. В., Чурносов М. И., Карапетян Т. А. Роль фуллеренов в терапии болезней органов дыхания // Клиническая медицина. 2008. Т. 8. С. 17–21.

228. Григорьева Е. Н., Рожкова Н. Н., Зайденберг А. З., Григорьев Ф. Н. Применение шунгитового углерода в восстановительной переработке угля на примерах реакций с модельными соединениями // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 161–166.

229. Резников В. А., Полеховский Ю. С. К вопросу о концентрации и распределении фуллеренов в заонежских шунгитах // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 124–128.

230. Рожкова Н. Н., Андриевский Г. В. Нанокolloиды шунгитового углерода. Экстракция фуллеренов водосодержащими растворителями // Международная конференция «Минералогия и жизнь». Сыктывкар, 2000. С. 53–55.

231. Хадарцев А. А., Туктамышев И. Ш., Туктамышев И. И. Шунгиты в медицинских технологиях // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 2. С. 83.

232. Андриевский Г. В., Росляков А. Д., Клочков В. К. и др. Антиоксиданты нового поколения на основе молекулярно-колоидных растворов фуллеренов в воде // Шестая Международная конференция «Биоантиоксидант». М., 2002. С. 36–37.

233. Vogler E. A. Advances in Colloid and Interface // Science. 1998. Vol. 74. P. 69.

234. Rozhkova N. N., Gribanov A. V. On structural units of shungite carbon // An International conference on Carbon at the Robert Gordon University, Aberdeen. Scotland, 2006. Vol. 1. P. 71.

235. Рожкова Н. Н. Изменение свойств шунгитов, обусловленное взаимодействием с водой // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 10–17.

236. Копяткевич М. С., Суханов А. А. Изучение процесса вымывания водой материала породы шунгитов Карелии // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 134–139.

Литература

237. Moussa F., Chretien P., Dobois P. et al. The influence of C₆₀ powders on cultured human leukocytes // Full. Technol. 1995. Vol. 3. P. 333–342.
238. Gharabi N., Pressac M., Hadchouel M. et al. Fullerene is an vivo powerful antioxidant with no acute or sub-acute toxicity // Nano Letters. 2005. Vol. 5. P. 2578–2585.
239. Scrivens W. A., Tour J. M., Creek K. E., Pirisi L. Synthesis of ¹⁴C-labeled C₆₀ its suspension in water and its uptake by human keratinocytes // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. P. 4517–4518.
240. Alargova R. G., Deguchi S., Tsujii K. Stable colloidal dispersions of fullerenes in polar organic solvents // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 10460–10467.
241. Deguchi S., Alargova R. G., Tsujii K. Stable dispersions of fullerenes C₆₀ and C₇₀ in water. Preparation and characteristics // Langmuir. 2001. Vol. 17. P. 6013–6017.
242. Fortner I. D., Lion G. Y., Sayes C. M. et al. C₆₀ in water nanocrystal formation and microbial response // Environ. Sci. Technol. 2005. Vol. 39. P. 4307–4316.
243. Andrievsky G. V., Kosevich M. V., Vovk O. M. et al. On the production of an aqueous colloidal solution of fullerenes // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995. Vol. 12. P. 1281–1282.
244. Labille J., Brant J., Vilieras F., Thill A. et al. Affinity of C₆₀ fullerene with water // Fullerenes Nanotubes and Carbon nanostructures. 2006. Vol. 14. P. 307–314.
245. Oberdorster E., Zhu S., Blickley T. M. et al. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles effects of fullerene (C₆₀) on aquatic organisms // Carbon. 2006. Vol. 44. P. 1112–1120.
246. Авцын А. П., Строчкова Л. Г., Жаворонкова А. Л. Клеточный гомеостаз и микроэлементы // Архив патологии. 1988. Т. 9. С. 6–11.
247. Chen J. R., Weng C. N., Ho T. J. et al. Identification of the copper-zinc superoxide dismutase activity in micoplasma hyopneumoniae // Vet. Microbiol. 2000. Vol. 73, N 4. P. 301–310.
248. Александров П. Н., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. Влияние оксибутирата лития на микроциркуляцию в слизистой оболочке защитного мешка хомячка в постшемическом периоде // Пат. физиология и эксперим. медицина. 1991. Т. 1. С. 26–28.
249. Волков В. С., Кириленко Н. П. О вегетативно-соматических нарушениях у больных железодефицитной анемией // Гематология и трансфузиология. 1999. Т. 3. С. 43–44.

250. Дещекина М. Ф., Демин В. Ф. Микроэлементы и перинатальное развитие // Педиатрия. 1985. Т. 4. С. 69–73.
251. Зурдинов А. З., Асанбаев Г. М., Тиялкеева У. М., Максutow К. М. О фармакологических свойствах лития // Здравоохранение Киргизии. 1989. Т. 1. С. 53–56.
252. Кончаловский М. В., Шишкова Т. В., Чотий В. Г., Баранов А. Е. Применение карбоната лития в качестве лейкостимулятора при острой лучевой болезни человека // Гематология и трансфузиология. 1989. Т. 3. С. 16–22.
253. Кортнев А. И., Ляшева А. П., Донцов Г. И. Микроэлементы в клиническом освещении. Свердловск, 1969. С. 126–128.
254. Кушневa В. С. Токсикологическая характеристика и обоснование ПДК аэрозоля лития в воздухе рабочей зоны // Гигиена и санитария. 1990. Т. 5. С. 36–39.
255. Ленинджер А. Л. Основы биохимии. М.: Медицина, 1985. Т. 1. С. 294–299. Т. 3. С. 884–889.
256. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. Т. 1. С. 108–100.
257. Мельник В. А., Мельник А. И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области // Педиатрия. 1988. Т. 12. С. 105–106.
258. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам. М.: Медицина и питание, 2000. 91 с.
259. Прегер С. М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. Томск, 1979. С. 5–12, 26–33, 38–48.
260. Решетник Л. А., Парфенова Е. О. Селен и здоровье человека // Российский педиатрический журнал. 2000. Т. 2. С. 41–43.
261. Сюрин С. А., Деревоедов А. А., Петреян В. П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом и использование микроэлемента селена // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 43–46.
262. Тимакин Н. П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине // Материалы научной конференции института и ЦНИЛ. Томск, 1977. С. 5–20.
263. Яворский Л. Л., Гольдштейн И. А., Зиль М. А., Яворский Л. И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях // Тер. Архив. 1984. Т. 6. С. 84–87.
264. Blace R. E., Sazawal S. Zinc and childhood infections disease morbidity and mortality // Br. J. Nutr. 2001. Vol. 85, N 2. P. 125–129.

Литература

265. Mahalanabis D., Chowdhury Jana S. et al. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia a double-blind randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, N 3. P. 604–607.
266. Галенко-Ярошевский П. А., Столярчук А. А., Любимов Б. И. и др. Влияние солей лития на деятельность сердца // *Фармакология и токсикология.* 1988. Т. 5. С. 115–118.
267. Максutow К. М., Зурдинов А. З., Нанаев М. Т. и др. Тромбоцитопении и лейкоцитопении, разработка новых фармакотерапевтических средств и их коррекция. Гематология и трансфузиология. 1998. Т. 2. С. 22–26.
268. Максutow К. М., Зурдинов А. З., Джакубеков А. У., Лепшин В. Н. Синтез, токсичность и гемопоэтическая активность сукцината лития // *Химико-фармацевтический журнал.* 1998. Т. 11. С. 17–21.
269. Сачек М. Г., Фомин А. В., Косинец А. Н. Влияние лития оксидтартрата на состояние симпатико-адреналовой системы у больных при экстренных операциях на органах брюшной полости // *Здравоохранение Белоруссии.* 1989. Т. 10. С. 23–27.
270. Цыбанев О. А., Князева Г. В., Процерова Т. К. Влияние карбоната лития на пострadiационное восстановление системы крови в экспериментах // *Гематология и трансфузиология.* 1986. Т. 10. С. 25–29.
271. Ширинкин С. В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии // *Пульмонология.* 2003. Т. 13, № 4. С. 104–108.
272. Ширинкин С. В., Доршакова Н. В. Ионы кадмия и лития в окружающей среде и их влияние на организм человека при пневмонии // *Российский академический журнал.* 2003. Т. 3, № 1. С. 84–91.
273. Емельянов А. В., Гончарова В. А., Синицин Т. М. Эффективность лечения аэрозолем сульфата магния больных бронхиальной астмой // *Тер. Архив.* 1997. Т. 36. С. 35–38.
274. Кактурский Л. В. Ванадий и другие микроэлементы // *Архив патологии.* 1990. Т. 52, № 6. С. 76–78.
275. Колпакова А. Ф., Седых К. Р., Максимов Н. Г. Содержание некоторых биоэлементов и электролитные парамагнитные характеристики биосред больных ХНЗЛ на Севере // *Пульмонология.* 1995. Т. 3. С. 70–73.
276. Мамедов Я. Д. Микроэлементы в СССР. М.: Наука, 1985. Т. 26. С. 57–67.
277. Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. С. 67–71.

278. Бакалов И. М., Дуплянкин О. А., Елисеева Н. А. и др. Поражение почек при производственном воздействии свинца и кадмия // Тер. Архив. 1995. Т. 5. С. 34–36.
279. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1982. С. 619–620.
280. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. Т. 1. С. 538–541.
281. Волков Н. А., Карплюк И. А. Изучение мутагенной активности кадмия при пероральном поступлении // Вопросы питания. 1990. Т. 1. С. 74–76.
282. Волкотруб Л. П., Яковлева В. В. Роль микроэлементов в этиологии и патогенезе опухолевого роста // Вопросы онкологии. 1988. Т. 34, № 4. С. 400–405.
283. Гельденскиольд Р. С., Новиков Ю. В., Хамидулин Р. С. и др. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // Санитария и гигиена. 1989. Т. 5–6. С. 6–9.
284. Голуб Н. И. Влияние курения на состояние иммунитета и антипротеазную защиту // Тер. Архив. 1996. Т. 1. С. 64–67.
285. Длин В. В., Османов И. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Российский мед. журнал. 1997. Т. 6. С. 48–51.
286. Карплюк И. А., Волкова Н. А., Попов В. И., Степанкова Е. Н. Обоснование безопасной дозы суточного поступления кадмия в организм с пищей // Вопросы питания. 1987. Т. 4. С. 70–73.
287. Келлер А. Л., Кувакин В. И. Медицинская экология. СПб.: Petros, 1998. С. 78–94.
288. Ленихен Дж., Флетчер Ж. Здоровье и окружающая среда. М.: Мир, 1979. 231 с.
289. Можаяв Е. А., Литвинов А. Н. Биомониторинг металлов // Гигиена и санитария. 1988. Т. 7. С. 53–57.
290. Нурмуханбетов Е. П., Кашеева А. И., Иксымбаев Ж. С. Индукция кадмием ПОЛ в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой // Гигиена питания. 1989. Т. 3. С. 77–78.
291. Орлов А. С., Безуглова О. С. Биогеохимия. Ростов-на-Дону, 2000. С. 130–134, 248–275.
292. Петровский Б. Ф. Кадмий. Большая медицинская энциклопедия. 1977. Т. 10. С. 34–35.
293. Русаков И. В., Мухамбетов Л. Х., Пиртахия Н. В., Коганова З. И. Оценка опасности промышленных отходов, содержащих тяжелые металлы // Гигиена и санитария. 1998. Т. 4. С. 27–29.

Литература

294. Шопов В. Л., Сыловски П. Ц., Петрова П. К., Данчева В. И. Влияние ацетата кадмия и ионизирующей радиации на альвеолярные макрофаги // Гигиена и санитария. 1997. Т. 1. С. 37–39.

295. Ануфриева С. И., Исаев В. И., Лосев Ю. Н. и др. Оценка возможности использования природного материала – шунгита для очистки нефтесодержащих стоков // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 2000. С. 156–160.

296. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Там же. С. 123–149.

297. Воейков В. Л. Вода – основа живого состояния жизненных функций // Там же. М., 2008. С. 23–24.

298. Андриевский Г. В. Универсальная биологическая активность гидратированного фуллерена и его наноструктур, как ключ к пониманию закономерностей действия сверхмалых доз // Там же. М., 2008. С. 6–7.

299. Воейков В. Л., Виленская Н. Д., До Минь Ха и др. Влияние гидратированных фуллеренов в сверхмалых дозах на макроскопические флуктуации скоростей реакций в водных системах // Там же. М., 2008. С. 24–25.

300. До Минь Ха, Виленская Н. Д., Малышенко С. И. и др. Влияние гидратированных фуллеренов в сверхмалых дозах на щелочную фосфатазу и пероксидазу *in vitro* // Там же. М., 2008. С. 34–35.

301. Андриевский Г. В., Клочков В. К. <http://www.fullwater.com.ua>.

302. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bordyuh A., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solutions of C₆₀ fullerene // Chemistry Preprint Archive. 2001. <http://preprint.chemweb.com/physchem/0107005>.

303. Wei X., Wu M., Qi L., Xu Z. Selective Solution-Phase Generation and Oxidation Reaction of C₆₀²⁻ (n = 1,2) and Formation of an Aqueous Colloidal Solution of C₆₀ // Chem. Soc. Perkin Trans. 1997. Vol. 21. P. 389.

304. Ruoff R. S., Tse D. S., Malhotra R. Solubility of C₆₀ in a variety of solvents // J. Phys. Chem. 1997. Vol. 6. P. 3379–3383.

305. До Минь Ха. Влияние фуллеренов на окислительно-восстановительные процессы и на активность пероксидазы в водных средах: автореф. дис. ...канд. биол. наук. М., 2008. С. 22–23.

306. Fortner J. D., Lyon D. Y., Saytes C. M. et al. C₆₀ in Water: Nanocrystal Formation and Microbial Response // Environ. Sci. Technol. 2005. Vol. 39. P. 4307–4316.

307. Zheng J. M., Pollack G. H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin Soft. Matter Phys.* 2003. P. 29.
308. Zheng J. M., Chin W. C., Khijniak E. et al. Surfaces and interfacial water: evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact // *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2006. Vol. 127. N 1. P. 19–27.
309. Andrievsky G. V., Kondakov I. K., Roslyakov A. D. et al. Hydrated C₆₀ fullerenes as versatile bio-antioxidants, which in biological systems regulate free-radical processes by the «wise» manner // *IWFAC'03*. St. Petersburg, Russia, 2003. C. 7–8.
310. Ali S. S., Hardt J. I., Quick K. L. et al. A biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 37. N 8. P. 1191–202.
311. Pandey R. K., Smith K. M., Dougherty T. J. Porphyrin Dimers as Photosensitizers in Photodynamic Therapy // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990. N 33. P. 2032.
312. Yamakoshi Y., Umezawa N., Ryu A. et al. Active oxygen species generated from photoexcited fullerene (C₆₀) as potential medicines: O₂^{•-} versus ¹O₂ // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. N 42. P. 12803–9.
313. Wolff D. J., Mialkowski K., Richardson C. F., Wilson S. R. C₆₀-Fullerene monomalonate adducts selectively inactivate neuronal nitric oxide synthase by uncoupling the formation of reactive oxygen intermediates from nitric oxide production // *Biochemistry*. 2001. Vol. 40, N 1. P. 37–45.
314. Voeikov V. L. Biological significance of active oxygen-dependent processes in aqueous systems // *Water and the Cell*. (G. Pollack, I. Cameron and D. Wheatley). Springer Press. The Netherlands, 2006. P. 285–298.
315. Voeikov V. Reactive Oxygen Species, Water, Photons and Life. *Rivista di Biologia // Biology Forum* 94. 2001. P. 193–214.
316. Tighe A. Spurlin, Andrew A. Gewirth. Effect of C₆₀ on supported lipid bilayers // *Nanoletters*. 2007. Vol. 7, N 2. P. 531–535.
317. Арушанян Э. Б. Антистрессорные возможности эпифизарного мелатонина // *Мелатонин в норме и патологии*. М.: Наука, 2004. С. 198–222.
318. Батурин В. А., Арушанян Э. Б. Особенности синхронизирующего действия мелатонина на динамику циркадианной подвижности крыс // *Журн. высш. нервн. деятельности*. 1990. Т. 40, № 40. С. 681–687.
319. Kusumi I., Koyama T., Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca²⁺ response in increased in the blood platelets of depressed patients // *Biol. Psychiatry*. 1991. Vol. 30. P. 310–312.

Литература

320. Lieberman H. R., Lea A. E. Melatonin: effect on sleep and behavior in man // *Melatonin. Clinical Perspectives*. Oxford Univ. Press, 1988. P. 118–127.
321. Ковальзон В. М., Вейн А. М. Мелатонин в норме и патологии. М.: Наука, 2004. С. 182–197.
322. Арушанян Э. Б., Батурин В. А. Депрессия, антидепрессанты и биологические часы // *Журн. невропатол. и психиатрии*. 1995. Т. 95, № 3. С. 85–89.
323. Левин Я. И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомний // *РМЖ*. 2005. Т. 7. С. 1–3.
324. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2002. Т. 65, № 5. С. 73–80.
325. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2005. Т. 68, № 3. С. 74–79.
326. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика, 2004. С. 22–28.
327. Bartsch C., Bartsch H. Significance of melatonin in malignant diseases // *Wien. Klin. Wochenschr*. 1997. Vol. 109 P. 722–729.
328. Рапопорт С. И., Шаталова А. М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы // *Клин. медицина*. 2001. Т. 79, № 6. С. 4–7.
329. Рапопорт С. И. Отчет о научно-исследовательской работе Проблемной комиссии РАМН по хронобиологии и хрономедицине. М., 2006.
330. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and the data // *Exp. Gerontol*. 1995. Vol. 30. P. 199–212.
331. Осадчук М. А., Киричук В. Ф., Кветной И. М. Диффузная нейро-эндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1996. 128 с.
332. Райхлин Н. Т., Кветной И. М. Диффузная эндокринная система (АПУД-система). М.: Медицина, 1992. С. 5–24.
333. Кандрор В. И. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. Н. Т. Старковой. СПб., 1996. С. 388–394.
334. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 64 с.
335. Мур Р. Й. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. М.: Медицина, 1998. Т. 1. С. 16–52.

336. Браун Ф. Сравнительная физиология животных / пер. с англ. М.: Медицина, 1977. Т. 2. С. 210–260.
337. Григорьев Ю. Г. Радиационная биология // Радиэкология. 2001. Т. 41, № 5. С. 500–513.
338. Куротченко С. П., Субботина Т. И., Туктамышев И. И. и др. Влияние аппаратуры сотовой связи на жизненные функции организма при экранировании минералом шунгит // Вестник новых мед. технологий. 2004. Т. 11, № 4. С. 137.
339. Zheng J. M., Pollack G. H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin Soft. Matter Phys. 2003. Vol. 68, N 3. P. 11.
340. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Четвертый Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз». М., 2008. С. 12.
341. Каладзе Н. Н., Мурадосилова Л. И., Соболева Е. М., Бабак М. Л. Характеристика адаптационного потенциала организма в периоде обострения бронхиальной астмы у детей // Здоровье ребенка. 2006. Т. 2, № 2. С. 17–21.
342. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and the data // Exp. Gerontol. 1995. Vol. 30. P. 199–212.
343. Анисимов В. Н. Хронометр жизни. М.: Природа, 2007. С. 7–12.
344. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M. G., Calvo J. R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4⁺ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T- helper type 1- lymphocytes and monocytes // J. Immunol. 1997. Vol. 159, N 2. P. 574–581.
345. Garcia-Maurino S., Pozo D., Carrillo-Vico A., Calvo J. R., Guerrero J. M. Melatonin activates Th1- lymphocytes by increasing IL-12 production // Life Sci. 1999. Vol. 65. P. 2143–2150.
346. Maestroni J.G.M., Conti A. Melatonin in relation to the immune system // Melatonin: biosynthesis, physiological effects and clinical applications / Yu. H., Reiter R. J. Eds. Boca Raton Press, 1983. P. 289–308.
347. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Советский спорт, 2000. С. 7–9.
348. Dugan L. L., Turetsky D. M., Du C. et al. Carboxyfullerenes as neuroprotectiv agents // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9434–9439.

Литература

349. Huang Y. L., Shen C. K., Luh T. Y. et al. Blokade of apoptotic signaling of transforming growth factor-beta in human hepatoma cells by carboxyfullerene // *Eur. J. Biochem.* 1998. Vol. 254. P. 38–43.
350. Lin Y. L., Lei H. Y., Luh T. Y. et al. Lightindependent inactivation of dengue-2 virus by carboxyfullerene C3 isomer // *Virology.* 2000. Vol. 275. P. 258–262.
351. Киселев О. И., Козелецкая К. Н., Меленевская Е. Ю. и др. Противовирусная активность фуллерена C₆₀ в комплексе с поли(N-винилпирролидиноном) // Доклады Российской академии медицинских наук. 1998. Т. 361, № 4. С. 547–549.
352. Piotrovsky L. B., Dumpis M. A., Poznykova L. N. et al. Study of the biological activity of the adducts of fullerenes with poly(N-vinylpyrrolidine) // *Mol. Mat.* 2000. Vol. 13. P. 41–50.
353. Миллер Г. Г., Куш А. А., Романова В. С. Средство для ингибирования ВИЧ и ЦМВ-инфекций и способ их ингибирования / RU 2196602, С 1. 20.01.2003.
354. Раснецов Л. Д. Средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов, способ его получения, фармацевтическая композиция и способ ингибирования вирусных инфекций / RU 2236852, С 1. 27.09.2004.
355. Tsao N., Luh T. Y., Chou C. K. et al. In vitro action of carboxyfullerene // *J. Antimicrobial Chemother.* 2002. Vol. 49. P. 641–649.
356. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G. et al. A new multi- charged C₆₀ derivative: synthesis and biological properties // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 17. P. 2928–2934.
357. Krustic P. J., Wasserman E., Keizer P. N. et al. Radical reactions of C₆₀ // *Science.* 1991. Vol. 254. P. 1183–1185.
358. Wang I. C., Tai L. A., Lee D. D. et al. C₆₀ and Water-Soluble fullerene derivatives as antioxidants against radical-initiated lipid peroxidation // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 2, N 4. P. 4614–4620.
359. Bensasson R. V., Bretteich M., Frederiksen J. et al. Reactions of (aq), CO₂^{•-}, HO^{•-}, O₂^{•-} and O₂ with a dendro[60]fullerene and C₆₀[C(COOH)₂]_n (n = 52–6) // *Free Radical Biology and Medicine.* 2000. Vol. 29, N 1. P. 26–33.
360. Samen S. Ali, Joshua I. Hardt, Kevin L. Quick et al. Biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // *Free Radical Biology and Medicine.* 2004. Vol. 37, N 8. P. 1191–1202.
361. Chueh S. C., Lai M. K., Lee M. S. et al. Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa (sulfobutyl) fullerenes // *Transplant Proc.* 1999. Vol. 31, N 5. P. 1976–1977.

362. Satoh M., Matsuo K., Kiriya H. et al. Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalononic acid C₆₀, on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle // *Gen. Pharmacol.* 1997. Vol. 29, N 3. P. 345–351.
363. Andrievsky G. V., Burenin I. S. On medicinal and preventive efficacy of doses of hydrated C₆₀ fullerenes at cancer pathologies // *Chem. Preprint. Archive.* 2002. P. 53–68.
364. Avdeev M. V., Khokhryakov A. A., Tropin T. V. Structural features of molecular-colloidal solutions of C₆₀ fullerenes in water by small-angle neutron scattering // *Langmuir.* 2004. Vol. 20. P. 4363–4368.
365. Christie M. Sayes, Alexander A. Marchione, Kenneth L. Reed et al. Comparative pulmonary toxicity assessments of C₆₀ water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles. *Nano Lett.* 2007. Vol. 7, N 8. P. 2399–2406.
366. Baierl T., Seidel A. In vitro effects of fullerene C₆₀ and fullerene black on immunofunctions of macrophages // *Ful.l Sci. Technol.* 1996. Vol. 4. P. 1073–1085.
367. John J. Ryan, Henry R. Bateman, Alex Stover et al. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response // *The Journal of Immunology.* 2007. Vol. 179. P. 665–672.
368. Huang S. S., Mashino T., Mochizuki M. et al. Effect of hexasulfobutylated C₆₀ on the isolated aortic ring of guinea pig // *Pharmacology.* 2000. Vol. 64. P. 91–97.
369. Сосюкин А. Е., Оникиенко С. Б., Шорохов М. В. и др. Защита от электромагнитного стресса путем использования экранирующих свойств шунгитовой породы // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 45–47.
370. Lin AMY, Fang S. F., Lin S. Z. et al. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain // *Neurosci Res.* 2002. Vol. 43, N 4. P. 317–321.
371. Wolff D. J., Papoiu A.D.P., Mialkowski K. et al. Inhibition of nitric oxide synthase isoforms by tris-malonyl-C₆₀-fullerene adducts // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 378, N 2. P. 216–223.
372. Розин В. М. Психология: наука и практика. М.: Наука, 2005. С. 21–23.
373. Розин В. М. Психическая реальность, способности и здоровье человека. М.: Наука, 2001. С. 207–208.
374. Бутаковская Н. В., Тимофеева Л. М. Опыт использования шунгита в лечебных целях в ОАО «Санаторий «Белые ключи» // Первая Всерос-

Литература

сийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 75–80.

375. Голофеевский В. Ю., Никитина В. Н., Калинина Н. И. и др. Оценка эффективности лечения сердечно-сосудистых больных в условиях больничной палаты с магнизиально-шунгитовым покрытием // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 41–44.

376. Мревлишвили Г. М. Низкотемпературная калориметрия биологических макромолекул. Тбилиси: Мецниурба, 1984. 188 с.

377. Пономаренко Г. Н., Турковский И. И. О структурной организации и биологической активности искусственных и натуральных питьевых минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1999. Т. 2. С. 30–32.

378. Schwenk T., Schwenk W. The element of life. Hudson, 1989. P. 7–11.

379. Chem C., Xing G., Wang J. et al. Multihydroxylated (Cd@C82(OH)22)n nanoparticles: antineoplastic activity of high efficiency and low toxicity // Nanoletters. 2005. Vol. 5. P. 2050–2057.

380. Кашин В. И. Методика вычисления средней арифметической. Петрозаводск, 1994. С. 7–9.

381. Пак В. В., Носенко Ю. Л. Высшая математика. М.: Сталкер, 1997. 503 с.

382. Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Едиториал УРСС, 2002. 160 с.

383. Блюменфельд Л. А. Понятие конструкции в биологической физике. К вопросу о механизме действия сверхмалых доз // Российский химический журнал. 1999. Т. XLIII, № 5. С. 15–20.

384. Блюменфельд Л. А. Параметрический резонанс как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях // Биофизика. 1993. № 1. С. 129–132.

385. Гендель Л. Я., Яковлева Н. Е., Лелекова Т. В. и др. Эффекты тиреотропного гормона на структуру эритроцитов крыс // Известия РАН. Сер. биол. 1997. № 1. С. 103–106.

386. Анисимов А. Г., Болотников И. А., Волкова Т. О. Изменение чувствительности клеток K562 к неспецифическому лизису лейкоцитами человека и крысы под влиянием бутирата натрия, диметилсульфоксида и форбол-12-миристат-13-ацетата // Онтогенез. 2000. Т. 31, № 1. С. 47–52.

387. Пальмина Н. П., Богданова Н. Г., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И. Форболовый эфир как модификатор структуры биологических мембран // Биол. мембраны. 1992. Т. 9. С. 77–91.
388. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И., Бурлакова Е. Б. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления // Российский химический журнал. 1999. Т. XLIII, № 5. С. 55–62.
389. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И., Бурлакова Е. Б. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления // Там же.
390. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Курнакова Н. В., Бурлакова Е. Б. Влияние α -токоферола в широком диапазоне концентраций (10^{-2} – 10^{-16} М) на активность протеинкиназы-С: связь с пролиферацией и опухолевым ростом // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 193–200.
391. Chaplin M. Water structure and behavior (<http://www.lsbu.ac.uk/water>). South Bank University: London, UK. 2000.
392. Волкова Т. О. Цитотоксическое и апоптогенное действие индукторов дифференцировки клеток линии K562: автореф. дис. ...канд. биол. наук. М., 2001. 22 с.
393. Волкова Т. О., Немова Н. Н. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006. 208 с.

Н а у ч н о е и з д а н и е

С. В. Ширинкин, Т. О. Волкова, Н. Н. Немова

Медицинские нанотехнологии.
Перспективы использования фуллеренов
в терапии болезней органов дыхания

*Печатается по решению
Института биологии КарНЦ РАН*

Редактор М. А. Радостина
Оригинал-макет Т. Н. Люрина

Сдано в печать 27.12.09. Формат 60х84¹/₁₆. Гарнитура Times.

Печать офсетная.

Уч.-изд. л. 9,47. Усл.-печ. л. 10,69. Изд. № 46.

Тираж 100. Заказ 851

Карельский научный центр РАН
Редакционно-издательский отдел
185003, Петрозаводск, пр. А. Невского, 50

ВВЕДЕНИЕ

*Тот, кто раньше овладеет нанотехнологией,
займет ведущее место в техносфере будущего*

Э. Теллер

«*Nano*» в переводе с греческого – «карлик» – одна миллиардная доля метра. Синтез и изучение препаратов нанотехнологий в XXI столетии приобретает высшую степень актуальности из-за возросшего уровня заболеваемости, инвалидности и смертности от сердечно-сосудистой патологии, болезней органов дыхания, онкозаболеваний, психических расстройств и многих других. Развитие такого рода технологий позволит устранить или предотвратить повреждения на уровне макромолекул клетки, включая генетические, блокировать механизмы старения клеток, способствовать восстановлению тканей человеческого организма, излечению безнадежно больных людей [1].

Считается, что история нанотехнологий началась не так давно, всего лишь в 1959 г., когда Нобелевский лауреат Ричард Фейнман произнес следующее: «Насколько я знаю, ни один физический или химический закон не мешает нам менять взаимное положение атомов» [2]. С момента выступления Ричарда Фейнмана перед Нобелевским комитетом минуло 50 лет, с тех пор человечество перешло от теории к практике.

В настоящее время нанотехнология считается самой многообещающей из всех технологий, потому что именно здесь происходит качественный скачок от манипуляции с веществом к манипуляции отдельными атомами [3, 4, 5].

Нанотехнологии находятся в самом начале своего развития. Однако уже сейчас ясно, что крохотные наночастицы размером в од-

ну миллионную часть булавочной головки предоставляют огромные возможности в различных областях науки, в том числе в медицине [5, 6, 7, 8]. Одним из перспективных направлений является применение фуллеренов (C_{60}), представляющих собой специфические молекулы размером 0,7–0,8 нм, которые состоят из атомов углерода, образующих каркас из 12 пятиугольников и 20 шестиугольников [6].

История применения фуллеренов изначально сопряжена с использованием фуллеренсодержащей породы, шунгита и уходит в глубь веков. Она связана с такими известными историческими личностями, как боярыня Ксения Романова, М. Ф. Романов – ее сын и основоположник правящей в России династии, Петр I – внук М. Ф. Романова, лейб-медик Блюментрост и другие. Конечно, применяя шунгит, наши предки не знали его химического состава и не могли связать химию породы с лечебными эффектами. Однако факт успешного использования три века назад данных наночастиц в лечении различных заболеваний на базе первого российского санатория «Марциальные воды», построенного по приказу Петра I, позволяет серьезно скорректировать дату начала развития нанотехнологий в медицине нашей страны.

Тем не менее, несмотря на многовековой опыт фуллеренотерапии (шунгитотерапии), его научное осмысление началось значительно позже и связано с двумя важными событиями: синтезом новой формы углерода – фуллерена – в 1987 г. (открытие удостоено Нобелевской премии по химии в 1996 г.) и обнаружением фуллеренов в 1992 г. в естественном виде в шунгитовой породе. В настоящее время месторождение шунгита обнаружено только в одном месте в мире – в Заонежье Республики Карелия [7, 8]. Все вышеизложенное стало поводом к углубленным исследованиям, опирающимся на накопленный в прошлом практический материал, возможности использования синтетических и природных фуллеренов в медицинской практике.

Разработкой данного направления в России занимается целый ряд исследовательских групп. Так, в ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» на кафедре госпитальной терапии

(зав. кафедрой докт. мед. наук, проф. Н. Н. Везикова) фуллерены шунгита применяют в лечении ревматологических больных, на курсе инфекционных болезней ведется работа по оценке их антибактериального эффекта, на кафедре молекулярной биологии, биологической и органической химии (зав. кафедрой член-корр. РАН, докт. биол. наук, проф. Н. Н. Немова) и кафедре физики твердого тела (зав. кафедрой докт. физ.-мат. наук, проф. В. А. Гуртов) – онкопротекторной активности нанокмполитов на основе полупроводниковых соединений и фуллереновой фазы. В Клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. С.-Петербург) и в ГУП ТО НИИ Новых медицинских технологий (г. Тула) исследуют экранирующие от электромагнитных излучений эффекты шунгита, в ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Росмедтехнологий (г. С.-Петербург) – антиатеросклеротические, гипотензивные, спазмолитические свойства фуллеренов, их способность «гасить» избыточную активность перекисного окисления липидов, протекающего на мембранах клеток.

Параллельные исследования ведутся и за рубежом, но работы иностранных коллег касаются только биологических эффектов синтетических фуллеренов. Научный приоритет России заключен в возможности одновременного развития сразу двух направлений, касающихся оценки биологических эффектов как искусственно синтезированных, так и природных фуллеренов. Сопоставление получаемых данных в этой ситуации дает возможность значительно расширить наши представления об этих загадочных наночастицах.

В настоящее время известно, что фуллерены обладают следующими свойствами:

1. Не токсичны, не иммуногенны, не аллергенны [6];
2. Повышают устойчивость мембран клеток к повреждающим факторам [6];
3. Оказывают положительное влияние на антиоксидантные и энергетические системы организма [6, 9];
4. Обладают радиопротекторными свойствами за счет подавления избыточного уровня свободных радикалов [6, 10–13];

5. Обладают сильным и долговременным антигистаминным и противоаллергическим действиями, т. е. способны работать как противовоспалительные агенты [14, 15];
6. Повышают адаптогенные функции организма [14, 15];
7. Оказывают положительное нейропротекторное и неспецифическое анальгетическое действия [16–18];
8. Имеют онкопротекторную активность [6, 19];
9. Обладают антиатеросклеротическими и гипотензивными свойствами [20, 21];
10. Имеют широкий спектр антибактериальной и противовирусной активности [22, 23];
11. Способны оказывать спазмолитическое действие [10];
12. Обладают бронхолитической [24, 25] и ноотропной активностями [26–28].

Тем не менее, несмотря на столь внушительный перечень биологических эффектов фуллеренов, приходится признать, что механизмы многих из них до сих пор не расшифрованы, ощущается дефицит знаний фармакодинамики и фармакокинетики исследуемых наночастиц, не разработаны схемы лечения легочных, онко- и других заболеваний с применением фуллеренов. Поэтому данное направление требует дальнейшего, более детализированного научного поиска.

В связи с этим основная цель настоящей монографии состоит в ознакомлении широкого круга специалистов с физиологическими и биохимическими эффектами фуллеренов (C_{60}), их местом в этиопатогенетическом лечении пациентов, страдающих болезнями органов дыхания – пневмонией, бронхиальной астмой и ХОБЛ.

Глава 1. БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КАК СЕРЬЕЗНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Болезни органов дыхания (БОД) – серьезная медико-социальная проблема здравоохранения России, в первую очередь, из-за высокого уровня заболеваемости (рис. 1), инвалидности и смертности [29–37]. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что более 25% всех заболевших ежедневно обращаются к врачам в связи с патологией дыхательных путей [29], т. е. данная группа болезней имеет наибольшую распространенность, причем 1/3 приходится на инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей (ИЗНОД). ИЗНОД – это гетерогенная группа, которая включает острый бронхит, осложненные случаи гриппа, обострение хронической обструктивной болезни легких и пневмонию. Другой широко распространенной патологией органов дыхания является бронхиальная астма, которой страдают до 10% населения РФ. К сожалению, в последнее десятилетие регистрируется высокая, имеющая тенденцию к росту распространенность бронхолегочной патологии. Одним из примеров этого может являться эпидемия атипичной пневмонии, охватившая многие страны мира, практически каждый пятый случай заканчивается летально [37, 38].

Существующая концепция, объясняющая столь стремительный рост числа больных с БОД, особенно с хроническими легочными заболеваниями, исходит из агрессивного влияния промышленных и бытовых загрязнителей внешней среды. Немаловажное негативное влияние на состояние бронхолегочной системы оказывает табакокурение, по статистическим данным, почти каждый третий курильщик заболевает хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ),

тяжелой патологией с прогрессирующей необратимой бронхиальной обструкцией. Несмотря на научные достижения последнего десятилетия, раскрывающие роль генетической предрасположенности в возникновении бронхиальной астмы и эмфиземы легких, соответствующие направления терапии (генная инженерия) все еще не разработаны и не внедрены в клиническую практику.

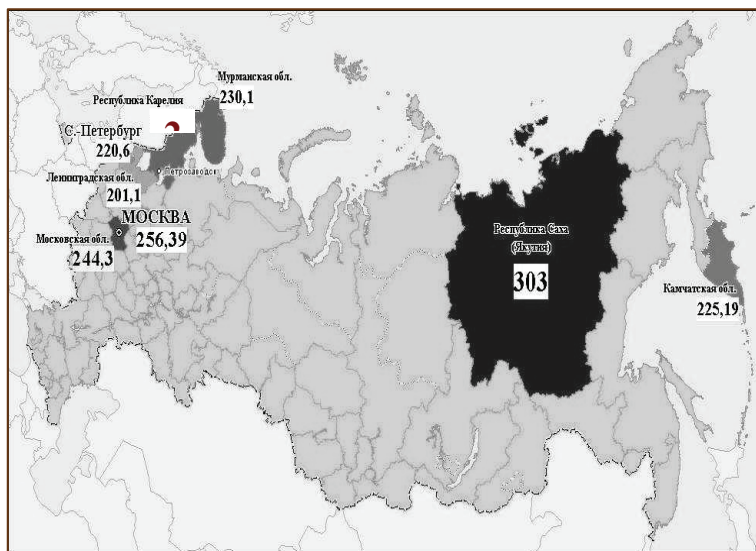


Рис. 1. Заболеваемость болезнями органов дыхания в Российской Федерации [38]

Цифрами обозначена заболеваемость – число вновь зарегистрированных случаев болезни в данном году на 1000 жителей

Бронхолегочная система исключительно чувствительна к воздействию вредных агентов окружающей среды [39–44] по следующим причинам: легкие имеют большой контакт с внешней средой, так как в среднем площадь их поверхности составляет примерно 500 м², это единственный орган, куда поступает весь сердечный выброс. Кроме того, за сутки через легкие проходит 9000 л воздуха [45–48].

Группа хронических легочных заболеваний дополняется профессиональными и другими экологически обусловленными патологическими процессами дыхательных путей. Особую тревогу вызывает сформировавшаяся глобальная эпидемия туберкулеза. В докладе ВОЗ отмечается, что Россия входит в число 18 стран, которые составили 80% от мирового уровня заболевания туберкулезом [29]. Картина легочной патологии должна быть дополнена данными по раку легкого, который вышел на первое место среди других форм рака у человека [29, 49].

Таким образом, если составить обобщенную картину распространенности патологии дыхательных путей, то становится очевидным, что она носит глобальный характер и занимает лидирующее место по своей распространенности. Современным ответом на данную ситуацию может стать внедрение в терапию БОД новых методов лечения, основанных на нанотехнологиях, в том числе с использованием фуллеренов. Для понимания места фуллеренов в лечении заболеваний легких следует остановиться на основных звеньях патогенеза лидирующих болезней легких, указать их причины.

1.1. Пневмония. Патогенез

Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей относятся к актуальным проблемам внутренней медицины. Одним из представителей ИЗНОД является пневмония, которая представляет собой инфекционное поражение альвеол, сопровождающееся инфильтрацией клетками воспаления и экссудацией паренхимы.

По данным Европейского респираторного общества, во Франции, Италии, Испании, Великобритании ежегодно наблюдаются свыше трех миллионов больных с пневмонией и более двадцати миллионов с ИЗНОД. Эти данные подтверждаются как страховыми кампаниями, так и проведенными специальными эпидемиологическими исследованиями, из которых следует, что на 1000 взрослых приходится 7–8 человек, переносящих пневмонию [29, 30, 50].

В России эти данные отсутствуют, однако с учетом европейской статистики, можно предположить, что в России ежегодно около 1,5 млн человек болеют пневмонией, тем не менее, учитывая сведения МЗ РФ, – только около 500 000 [29]. Эти сравнительные эпидемиологические и предположительные данные по России делают проблему респираторной инфекции особенно актуальной.

Большую тревогу вызывает сохраняющаяся высокая смертность от пневмонии. К настоящему моменту она занимает пятое место среди смертности от других причин. Более того, в текущем тысячелетии отмечается некоторая тенденция к увеличению числа смертельных исходов от пневмонии. По данным Американского торакального общества, в США смертность от пневмонии достигает 18–20%; Европейское респираторное общество приводит данные в пределах 10% [51–53].

В России целенаправленных исследований по эпидемиологии пневмонии не проводилось и ее место в структуре причин смерти не установлено. В 1997 г. по инициативе врачей-пульмонологов Москвы и Санкт-Петербурга были проанализированы данные аутопсий патологоанатомических центров двух городов. В результате выявлен высокий уровень (30%) клинико-патологических расхождений, при этом показатель пневмонии как причины смерти составил 9,2%, что приближается к данным Европейского респираторного общества [29]. Можно предполагать, что при более высокой организации исследований этот процент окажется выше.

На фоне увеличения заболеваемости и смертности от пневмонии, сроков ее лечения и частоты развития тяжелых осложнений возникает вопрос: существует ли вообще прогресс современной медицинской науки в области лечения пневмонии? Да, и он очевиден. Так, за последние 100 лет удалось снизить смертность от крупозного воспаления легких с 80 до 10%, достигнуты впечатляющие результаты в исследовании этиопатогенеза пневмонии, что особенно заметно в области иммунологии, одним из разделов которой являются отношения между микро- и макроорганизмом [54–58]. В результате внедрения формулярной системы, ставящей перед врачом прагматические вопросы: где и чем лечить больных с

пневмонией, улучшилось качество диагностики и терапии этой категории больных [59, 60].

Определенный прогресс достигнут в микробиологии и вирусологии, что позволяет врачу проводить раннюю верификацию возбудителя воспалительного процесса в легочной ткани. Это в свою очередь отражается на качестве лечения при решении вопроса о выборе антибактериального средства для борьбы с инфекцией. Кроме того, следует отметить и тот факт, что если до середины прошлого столетия врач был резко ограничен в выборе антибактериального препарата для борьбы с воспалением легких, то в настоящее время существует широкий набор препаратов данной группы [59, 60].

Таким образом, парадокс пневмонии состоит в том, что, с одной стороны, достигнуты впечатляющие результаты в исследовании этиопатогенеза и решении проблем диагностики и лечения данной патологии, с другой стороны, происходит увеличение числа больных с тяжелым, затяжным течением болезни, и возрастает смертность от пневмонии.

В этиопатогенезе пневмонии выделяют следующие основные механизмы: внедрение инфекции в легочную ткань; снижение функции местной бронхопульмональной защиты; формирование на фоне бактериальной агрессии супрессии иммунного ответа; развитие под влиянием инфекции воспаления в альвеолах и распространение его через межальвеолярные поры на другие участки легких; повышение агрегации тромбоцитов; нарушения в системе микроциркуляции; активация перекисного окисления липидов (ПОЛ); выделение свободных радикалов, дестабилизирующих лизосомы и повреждающих легкие; нервно-трофические расстройства бронхов и легких [61–64].

Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenza virus*, *Chlamidia pneumoniae* и *Legionella spp.* Спектр возбудителей госпитальных пневмоний представлен: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*,

Proteus mirabilis, *Legionella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, анаэробами, вирусами и грибковой флорой. В 20–30% этиология пневмонии не устанавливается.

Исходное состояние слизистой оболочки бронхиального дерева, дистрофические и атрофические процессы в эпителии вызывают снижение его защитных, секреторных, абсорбционных функций. Нарушение слизистого барьера, мукоцилиарного транспорта, как механизма удаления бактериальных агентов во внешнюю среду из легких, создают благоприятные условия для развития бронхолегочной патологии [65–68]. Кроме того, эпителий дыхательных путей является метаболически активной тканью, которая наряду с продукцией слизи регулирует функцию гладких мышц через выработку субстанций релаксирующего и констриктивного действия [69–71]. Исследованиями также установлено, что дыхательный эпителий вовлечен в процессы пролиферации и дифференцировки бронхиальных тучных клеток и выброса медиаторов с противовоспалительными свойствами [72]. Нарушение эпителия дыхательных путей приводит к увеличению его проницаемости для антигенов, раздражению нервных окончаний и активации аксонального рефлекса, снижению выработки эпителий-релаксирующего фактора [73, 74], снижению содержания мембраносвязанной нейрорептидазы, инактивирующей тахикинины [71], увеличению образования продуктов липооксигеназного пути (лейкотриен В-4, продукты 15-липооксигеназного пути), которые рассматриваются в качестве факторов хемотаксиса и формирования воспалительной реакции [75–78].

В результате клинко-иммунологических исследований [79–86] установлено, что у больных пневмонией на фоне бактериальной агрессии создаются условия для формирования синдрома вторичного иммунодефицита, подвергаются изменению местные механизмы иммунной защиты, нарушаются процессы кооперации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, снижается синтез иммуноглобулинов, прежде всего секреторного иммуноглобулина класса А, происходят нарушения в регуляции лимфоцитами метаболизма соединительной ткани [86], что важно в понимании развития пневмоскле-

роза на этапе разрешения острого воспалительного процесса в легких [87].

Следующим механизмом патогенеза пневмонии, который представляется важным для рассмотрения, является активация ПОЛ. Процессы ПОЛ имеют большое значение в саногенетических реакциях организма. ПОЛ, протекающее в биологических мембранах и контролируемое системой антиоксидантной защиты (АОЗ), является нормальным физиологическим процессом [88–90]. В период фагоцитоза происходит резкое усиление ПОЛ в результате выделения активированными нейтрофилами и макрофагами реактивных метаболитов кислорода, играющих важную роль во внутриклеточном уничтожении микроорганизмов [92–95]. При невозможности фагоцитировать чужеродный материал активные формы кислорода генерируются во внешнюю среду и способны повреждать здоровые ткани. В результате колебания уровня ПОЛ значительно изменяется микровязкость липидного бислоя и пассивная проницаемость мембран для ионов, т. е. барьерные, каталитические, рецепторные свойства [95, 96].

При недостатке АОЗ наступает гиперактивация ПОЛ, и из механизма, обеспечивающего оптимальное функционирование клеточных и внутриклеточных мембран и, соответственно, рецепторного аппарата клеток, ПОЛ превращается в механизм развития мембранной и клеточной патологии с последующим проявлением на уровне целого организма. В результате агрессии радикалов происходит резкое повышение активности фосфолипазы A_2 , приводящее к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию легочной ткани [97–102].

Однако не только несостоятельность внутриклеточного фагоцитоза является причиной активации ПОЛ. Так, в результате взаимодействия внеэритроцитарного гемоглобина, который образуется при разрушении эритроцитов во время фазы «красного опеченения» с такими окислителями, как органические гидроперекиси, перекись

водорода, гипохлорид, генерируются высокореактивные соединения и высвобождаются ионы железа, которые в дальнейшем приводят к образованию гидроксильных радикалов, обладающих сильным повреждающим действием [103–107]. Увеличение метаболизма арахидоновой кислоты, при интенсификации ПОЛ, приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами и, как следствие, к нарушению синтеза сурфактанта [97, 107].

Повышение агрегации тромбоцитов, нарушения в системе микроциркуляции и нервно-трофические расстройства также являются важными звеньями патогенеза пневмонии, от которых во многом зависят и ее исходы. Дело в том, что состояние легочного кровотока, способность подводить к зоне воспаления необходимые для поддержания тканевого гомеостаза вещества и выводить продукты метаболизма – все это факторы, серьезно влияющие на течение и исходы пневмонии [108–110]. Анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией исходы пневмонии в ХНЗЛ наблюдались достоверно чаще, в 34,6% случаев, в то время как при нормальном кровотоке – в 13,3% [31].

Таким образом, пневмония представляет собой достаточно серьезное, с особыми развитием, течением и исходом заболевание легких, требующее пристального внимания.

1.2. Бронхиальная астма. Патогенез

В структуре БОД бронхиальная астма (БА) является одной из самых распространенных патологий, которая может носить тяжелый характер и подчас приводить к летальному исходу. В мире число больных данным заболеванием в 1998 г. оценивалось в 155 млн человек. Мировое медицинское сообщество предпринимает интенсивные попытки выработки единых подходов к диагностике и лечению этой патологии. Созданы рекомендации Европейского Респираторного Общества и Американской Академии аллергологии и клинической иммунологии [111–114].

В России распространенность БА на 1997 г. составляла 5–8%, а астмоподобных симптомов – 39,1%, в настоящее время заболеваемость составляет более 9% всего населения. Предполагается, что в течение следующих двух десятилетий распространенность БА существенно возрастет [115–118].

Недостаточный контроль заболевания приводит к снижению качества жизни, ограничивает повседневную активность на работе и дома, приводит к необходимости госпитализаций. В Европе 17% взрослых больных астмой из-за плохого контроля заболевания вынуждены ежегодно пропускать большое количество рабочих дней. В целом экономический ущерб в мире от астмы выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых [29, 119–121].

БА – мультифакториальное заболевание, характеризующееся периодическими приступами удушья с нормальным дыханием в межприступный период. Несмотря на то, что БА считается хронической патологией дыхательной системы, в мире накоплен опыт ее полного излечения. Так, в работе А. Г. Чучалина говорится: «изначально утверждалось, что астма, как диабет и другие хронические заболевания, неизлечима в буквальном смысле этого слова, однако, с помощью современных методов можно добиться хороших показателей качества жизни, когда болезнь никак не лимитирует активную жизнь больного. Детские пульмонологи западных стран накопили опыт излечения детей, больных бронхиальной астмой, что было подтверждено морфологическими данными и длительностью наблюдения. Современная трактовка болезни предполагает полное излечение от болезни, если назначено лечение, адекватное состоянию больного и выраженности воспалительного процесса» [29]. Исходя из вышесказанного, становится понятно, что своевременно начатое и адекватное степени тяжести заболевания лечение является залогом успеха. Однако статистика правильной диагностики БА и лечения в России неутешительна. Так, в результате исследования, проведенного в 20 регионах Российской Федерации в 2005 г., оказалось, что только в каждом седьмом случае врач «узнавал» в заболевании астму, при этом только в 55,2% верно определял степень тяжести и в 53,5% назначал адекватное медикамен-

тозное лечение. В общем, менее 10% россиян, страдающих БА, получают качественное, адекватное степени тяжести заболевания лечение [29, 119].

1.2.1. Генетическая предрасположенность

Большое внимание в изучении этиологии и патогенеза БА и в поисках подходов к ее профилактике и лечению уделяется генетическим исследованиям, которые ведутся давно [120–128]. Первоначально были выявлены особенности распределения антигенов HLA у больных с БА в зависимости от формы заболевания (атопическая/неатопическая), тяжести заболевания, пола, возраста. Так, в частности, было установлено, что антигены A2, B13, B21, B27 и B35 встречаются у больных с БА с повышенной частотой, увеличивая риск развития заболевания у их обладателей. Напротив, антигены AW19, A28, B14 и BW41 встречаются у больных с БА достоверно реже, чем у здоровых, являясь, возможно, «защитными» в отношении развития данной патологии. Спектр «антигенов риска» у женщин оказался шире (A2, B13, B21, B27, B35), чем у мужчин (A1, B21, B35), что в определенной мере позволило объяснить большую подверженность женщин БА. Антигены B5, B12 и B18 достоверно чаще встречаются при atopической БА, чем при неатопической, а наличие антигенов B7 и B35 ассоциировано с ранним и поздним началом заболевания. При изучении связи тяжести течения астмы и антигенного состава крови также были выявлены определенные закономерности. У больных atopической астмой легкого течения достоверно чаще по сравнению со здоровыми встречались антигены B5 и B12, а при неатопической BW22. Для больных с тяжелым течением астмы оказались характерны антигены B27, B35, B40, особенно их сочетание [222].

В настоящее время в генетике человека практикуются два основных подхода к картированию генов распространенных заболеваний: позиционный и кандидатный. Первый заключается в сканировании генома с помощью большого набора микросателлитных или однонуклеотидных полиморфных маркеров и в анализе сцепления без изначальной «привязки» к какому-то конкретному региону;

суть второго подхода состоит в том, что анализ сцепления проводится в определенном участке, где расположены известные гены-кандидаты заболевания или признака. Оба подхода имеют преимущества и недостатки, и наиболее точные результаты можно получить при их совместном использовании. К настоящему моменту опубликованы результаты 12 широкогеномных скрининговых исследований для атопии, АД и БА с тестированием большого количества маркеров, равномерно распределенных по всем хромосомам человека [129–131].

Успеху генетических исследований БА во многом способствует детальное описание патогенеза данной болезни. В большинстве случаев БА является атопическим заболеванием, что обуславливает ее развитие через IgE-зависимый механизм, молекулярные и клеточные компоненты которого довольно подробно изучены. Так, аллергены, попадая с потоком воздуха в дыхательные пути (рис. 2), взаимодействуют с дендритными клетками слизистой бронхов. Результатом этого является резэкспрессия доминирующего эпитопа аллергена с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности дендритных клеток. Связывание этого комплекса с рецепторами CD4⁺ Т-клеток стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2, способных к секреции интерлейкина-10 (ИЛ-10) и других цитокинов, гены которых расположены на хромосоме 5q, а функция тесно связана с гуморальным иммунным ответом: ИЛ-3, -4, -5, -9, -13, GM-CSF.

При действии антигенов микобактерий и некоторых вирусов CD4⁺ клетки превращаются в Th1-лимфоциты, секретирующие ИЛ-2, интерферон- γ (Ифн- γ) и фактор некроза опухолей α . Сдвиг в сторону Th2-ответа сопровождается активацией ИЛ-4 и ингибированием ИЛ-12, Ифн- γ и α . Th1-ответ требует высвобождения ИЛ-12 макрофагами и дендритными клетками, а также супрессии ИЛ-10 [132]. Th2-клетки высвобождают цитокины, главным образом ИЛ-4 и -13, которые, взаимодействуя со своими рецепторами на В-клетках, активируют транскрипцию генов иммуноглобулинов и индуцируют переключение изотипов локуса тяжелой цепи типа μ на ϵ . IgE, синтезируемый активированными В-клетками,

связывается с высоко-аффинными (Fcε RI) и низко-аффинными (Fcε RI; CD23) рецепторами тучных клеток (мастоцитов). Когда аллерген взаимодействует с IgE, на мастоцитах FcεRI инициирует серию внутриклеточных событий, приводящих к высвобождению медиаторов воспаления и хемокинов: гистамина, простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, дегранулированных протеаз и др. [135]. Следует отметить, что данные медиаторы воспаления синтезируются также эозинофилами, активация которых происходит за счет ИЛ-3, -5 и GM-CSF [136].

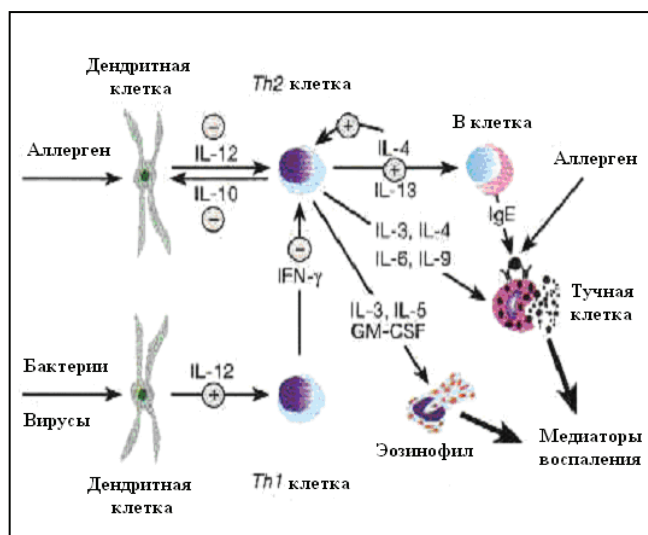


Рис. 2. Молекулярно-клеточные механизмы развития аллергии и астмы [134]

Действуя в совокупности, эти факторы приводят к микроизменениям сосудов стенок воздухоносных путей, сокращениям гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреции слизи. Кроме того, цито- и хемокины, по крайней мере, частично, ответственны за миграцию и активацию клеток воспаления, в основном эозинофилов, и, таким образом, вносят вклад в сохранение патологического процесса [137].

Зная молекулярные механизмы формирования заболеваний, можно наметить гены, белковые продукты которых имеют в этом наибольшее значение. Такие гены будут являться «кандидатами» на роль генов подверженности к заболеванию. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни. Молекулярные и клеточные механизмы реализации atopических состояний сегодня достаточно хорошо изучены. Важная роль здесь принадлежит цитокинам, ответственным за гуморальный иммунитет, факторам антигенного распознавания, рецепторам лимфоцитов, ферментам метаболизма воспалительных медиаторов и т. д. Соответственно можно выделить несколько групп генов-кандидатов (табл. 1–4), которые могут быть важны в развитии атопии и связанных

Таблица 1

Гены цитокинов и факторов антигенного распознавания, для которых показана ассоциация с atopическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
IL1A (интерлейкин-1a)	БА	Adjers et al., 2004
IL4 (интерлейкин-4)	БА, общий и специфический IgE, АД	Rosenwasser et al., 1995; Sandford et al., 2000
IL13 (интерлейкин-13)	БА, общий IgE, АД	Van der Pouw Kraan, 1999; Graves, 2000; He et al., 2003
IL17F (интерлейкин-17)	БА	Ramsey et al., 2005
CSF2 (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)	БА	Hoffjan et al., 2004
TNF α (фактор некроза опухолей α)	БА	Sandford et al., 2004
LTA (лимфотоксин a)	БА	Moffatt, Cookson, 1997
RANTES (хемотоксин)	БА, АД	Nickel et al., 2000; Fryer et al., 2000
MCC (химаза тучных клеток)	Экзема, общий IgE	Tanaka et al., 1999
CC16 (утероглобин)	БА	Laing, 1998
TGFB1 (трансформирующий фактор роста-1 β)	БА	Hoffjan et al., 2004
TLR4 (<i>Toll-like</i> рецептор 4)	БА	Fageras Bottcher et al., 2004
HLA-DQ/DR HLA-G (антигены гистосовместимости)	Специфический IgE, БА, бронхиальная гиперреактивность	Moffatt, Cookson, 1996; Nicolae et al., 2005
CD14 (рецептор лимфоцитов)	общий IgE	Baldini et al., 1999
TCR T (Т-клеточные рецепторы)	Специфический IgE	Moffatt et al., 1998

с ней заболеваний: 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (IL4, IL5, IL13, HLA-DR, TCRA и т. д.) [138–163]; 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (LTC4S, PAFAH, NOS3 и т. д.) [164–170]; 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (IL4RA, HTR2A, ABRB2, FCER1B и т. д.) [171–185]; 4) гены факторов транскрипции (STAT6, JAK1, JAK3, NFYB и т. д.); 5) другие гены (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1 и т. д.) [186–193].

Таблица 2

Гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления, для которых показана ассоциация с атопическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
CCR5 (хемокиновый рецептор 5)	БА	Hall et al., 1999
FCER1B (высокоаффинный рецептор к IgE)	БА, атопия	Shirakawa et al., 1994; Hill et al., 1996
CYSLTR2 (клеточный лейкотриеновый рецептор)	БА	Furai et al., 2004
IL4RA (α цепь рецептора к интерлейкину-4)	БА, АД, атопия, уровень IgE	Hershey et al., 1997; Mitsuyasu et al., 1998; Kruse et al., 1999
IL13RA1 (α цепь рецептора к интерлейкину-13)	Общий IgE	Heinzmann et al., 2000
ADRB2 (β2-адренорецептор)	Ночная БА, гормонзависимая БА, ответ на лекарственную терапию, легочная функция	Reihnsaus et al., 1993; Gao et al., 2004

О количестве генов, вовлеченных в развитие атопических заболеваний, можно только предполагать, однако, одно из недавних исследований дает ключ к решению этого вопроса. С помощью технологии микрочипов был оценен профиль экспрессии примерно 40 тыс. анонимных последовательностей в легочной ткани обезьян с «атопической астмой» после экспозиции животных аллергенами.

Установлены изменения в уровне экспрессии более чем в 2,5 раза для 169 последовательностей, в том числе 149 из них, соответствующих известным генам. Таким образом, возможное число наиболее существенных генов атопии не превышает 150 [194].

Таблица 3

Гены метаболизма медиаторов воспаления и внутриклеточных сигнальных молекул, для которых показана ассоциация с атопическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
SPINK5 (ингибитор сериновых протеаз)	БА	Kabesch et al., 2004
PAFAN (ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов)	БА, общий и специфический IgE	Kruse et al., 2000
LTC4 (лейкотриеновая C4 синтаза)	БА	Senak et al., 2000
NOS1, NOS2A (NO-синтазы)	БА, общий IgE	Hoffjan et al., 2004; Holla et al., 2004
GATA3 (ядерный активатор транскрипции)	Ассоциированные с БА фенотипы	Pykalainen, 2005
STAT6 (внутриклеточный активатор транскрипции)	БА	Gao et al., 2000

Таблица 4

Другие гены, для которых показана ассоциация с атопическими заболеваниями и признаками

Ген (белковый продукт)	Связанный фенотип	Ссылка
SLC11A1 (транспортер ионов железа и марганца)	Аллергия на воздушные загрязнители у лиц, вакцинированных BCG	Alm et al., 2002
HNMT (гистамин-N-метилтрансфераза)	БА	Yan et al., 2000
GSTM (глутатион-S- трансфераза μ 1)	БА, атопия	Ляхович и др., 2000
CYP1A1 (цитохром P450 1A1)	БА и ее клинические проявления у детей	Вавилин и др., 2002
NAT2 (N-ацетилтрансфераза 2)	БА	Ляхович и др., 2000
GSTP1 (глутатион-S-трансфераза π 1)	БА, АД, уровень IgE, кожные аллергопробы	Сафронова и др., 2002; Fryer et al., 2000
GSTT1 (глутатионовая S-трансфераза θ 1)	БА, атопия	Вавилин и др., 2002; Fryer et al., 2000
C3, C3AR1 (компоненты системы комплемента)	БА, общий IgE	Hasegawa et al., 2004
DAP3 (<i>death-associated protein3</i>)	БА, общий IgE	Hirota et al., 2004
ADAM33 (дезинтегрин и металлопротеиназа)	БА, бронхиальная гиперреактивность	Van Eerdewegh et al., 2002

К настоящему моменту опубликованы исследования ассоциаций атопии примерно с 80 генами-кандидатами, практически для половины из них получены согласованные, воспроизводимые результаты [194].

Генетически обусловленные особенности патогенеза БА предполагают индивидуальные коррективы стандартной «ступенчатой» схемы терапии данного заболевания. Если в случае с генами лейкотриенов-3, -4, -5, -9, -13 предполагается раннее подключение антилейкотриеновых препаратов, то в ситуации с геном глутатионпероксидазы-1 – антиоксидантов, а при полиморфизме гена (β -адренорецепторов) ADRB2ArgGlu назначение пролонгированных селективных β -адреностимуляторов и ингаляционных глюкокортикостероидов. Кроме того, ведутся работы по синтезу антисмысловых олигонуклеотидов для терапии БА, однако, подобные рекомендации и новые схемы лечения пока присутствуют только в поисковых работах ученых и не отражены в рекомендациях ВОЗ. Более того, хотя подобные корректировки стандартов лечения БА и удовлетворяют принципу «индивидуальности», однако, на практике они еще более могут усложнить понимание верности выбираемого лечения и подбора базисной противовоспалительной терапии необходимого объема. Все это требует поиска такого лекарства, участие которого в патогенетическом лечении БА было бы представлено многообразно и удовлетворяло принципу «индивидуальности», с одной стороны, а с другой, являлось бы универсальным.

С учетом генетической гетерогенности БА, предполагающей многообразие рекомендаций, корректирующих стандартную схему лечения, необходимости идентификаций генетических поломок или просто генотипических особенностей индивидуума, представляет интерес как в диагностическом, так и в лечебном плане использование фуллеренов – наночастиц с широким спектром биологических эффектов.

1.2.2. Факторы риска в неонатальном периоде

За последние два десятилетия XX века, а также в начале третьего тысячелетия отмечается рост распространенности аллергических реакций и заболеваний у детей. По данным эпидемиологических

исследований, выполненных в России и за рубежом, данной группой патологий страдает до 30% детского населения [29]. Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями являются атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит. Эпидемиологические исследования показывают, что в странах Европы и Северной Америки бронхиальной астмой страдают от 10 до 15% детей.

Анализ данных аллергологического анамнеза детей с аллергической патологией свидетельствует о существенном влиянии на ее формирование перенесенных во время беременности вирусных (грипп, парагрипп, цитомегаловирусная инфекция и др.) и бактериальных инфекций (пневмонии), что связано с рядом иммунологических нарушений, вызванных инфекционными агентами и приводящих к поляризации неонатальной иммунной системы по пути Th2. Данные иммунологические изменения у ребенка, генетически обусловленная предрасположенность к IgE-ответу и контакт с потенциальными аллергенами – все это во многом объясняет рост заболеваемости бронхиальной астмой у детей в постнатальном периоде.

Еще одной важной причиной формирования атопии в неонатальном периоде является гестоз, или токсикоз 2-й половины беременности, представляющий собой синдром полиорганной функциональной недостаточности, обусловленный несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Частота гестозов составляет 8–24%.

Патогенез данного синдрома является сложным многозвеньевым процессом. Одним из пусковых моментов считают иммунологические сдвиги в системе мать–плацента–плод. Ведущими звеньями патогенеза гестозов являются: генерализованная вазоконстрикция, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нарушение липидного обмена, интенсификация ПОЛ с развитием мембранной патологии. В результате этого, на фоне фетоплацентарной недостаточности, создаются условия для форми-

рования у плода срыва адаптации и гиперреактивности иммунной системы с формированием в последующем атопии [195–198]. Степень тяжести возникших в постнатальном периоде аллергических патологий может быть различной.

1.2.3. Бронхиальная астма как психосоматическая патология

Основными проявлениями БА является приступ удушья, кашля или экспираторной одышки. Внезапный резкий дыхательный дискомфорт сопровождается: страхом смерти, повышенной тревожностью, беспокойством, раздражительностью, чувством вины.

Исходя из этого, БА нельзя рассматривать как только соматическую патологию, скорее, заболевание носит психосоматический характер, и ее психологическая окраска оказывает немалое влияние на течение самой болезни, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Так, по данным А. Ю. Лотоцкого и В. В. Николаевой, у практически здоровых людей на этапе формирования нервно-психического механизма патогенеза бронхиальной астмы имеются невротические реакции, которые чаще всего могут быть охарактеризованы как истеро- и невротеноподобные. Для этих лиц характерна тенденция к ухудшению принятия себя и микросоциальной среды, что обусловлено актуализацией личностно-значимого конфликта. Кроме того, у них при появлении клинических симптомов бронхиальной астмы намечается тенденция к использованию бронхообструктивного симптома как средства временного абстрагирования от решения эмоциональных задач [199–201].

В других работах А. Ю. Лотоцкий (1993) выявил ограничивающее влияние соматического состояния – «языка тела» на психологическую активность больных бронхиальной астмой.

У страдающих бронхиальной астмой имеется склонность «подавлять депрессию и агрессию», «повышенная нервность, чрезмерная возбудимость либо вялость, повышенная истощаемость», «высокая тревожность». У астматиков «профиль личности» ассоциируется с механистичным характером мышления, проявляющимся в стремлении оперировать конкретными поня-

тиями. В поведении и чертах личности часто обнаруживаются реакции с защитой эмоциональных, прежде всего агрессивных, побуждений, а также скрытое желание нежности и близости. За псевдоиндифферентным или даже агрессивным поведением может скрываться сильная потребность в любви и поддержке [202, 203].

Концепция «нуклеарного конфликта» и «специфического отношения», созданные Ф. Александер, указывают на то, что корни защитно-приспособительного значения симптома бронхоспазма заключаются в особенностях ранних отношений матери и больного ребенка. Блокирование вербального механизма коммуникации компенсаторно вызывает развитие телесных коммуникативных связей, к которым относится и стремление получить одобрение и теплое отношение матери посредством астматических симптомов. В дальнейшем эти симптомы становятся для астматиков способом манипулирования лицами значимого окружения, а для семей с «тлеющим» невротическим конфликтом, от решения которого они уходят в силу своих невротических черт, способом сохранения семейного «гомеостаза» [204].

Общепринятым считается значение агрессии. Агрессия у астматиков не вытесняется. Так как она переживается как опасная, больной не может ее выразить, он не может «выпустить свой гнев на воздух». Это проявляется в приступах удушья. Астматики очень сильно переживают агрессивность, но не проявляют ее. У астматиков часто обнаруживаются реактивные образования, которые замещают агрессивные тенденции и желание близости. Отрицательные эмоции, нервно-психический стресс могут вызвать обострение бронхиальной астмы и ее отдельные приступы.

Обращает на себя внимание связь между психической депрессией и течением бронхиальной астмы. Так, было установлено, что у 25% больных бронхиальной астмой имелись признаки депрессии, а 33% больных не справляются с решением семейных проблем. Причин, формирующих депрессивное состояние и снижение настроения, много. К ним относятся различные психологические, семейные, ятрогенные и соматические воздействия.

Было установлено, что среди взрослых больных эмоциональный стресс может приводить к приступам удушья у 70% астматиков, причем перечень причинно-значимых эмоций велик: гнев, тревога, депрессия, ощущение вины. Среди этих больных много лиц с лабильностью психики, что отражается на внутрисемейных и социальных отношениях.

На кафедре госпитальной терапии С.-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова С. Ю. Куприяновым и Г. Б. Федосеевым проанализирован нервно-психический механизм патогенеза бронхиальной астмы и выделено четыре его варианта: истероидный, неврастеноподобный, психастеноподобный и «шунтовый». Для каждого варианта свойственны свои внутри- и межличностные невротические конфликты. Внешние проявления зависят от личностных особенностей больных, варианта поведения, которое санкционируется в данной микросоциальной среде и служит целям адаптации. В случае обострения неврастенического типа конфликта, с одной стороны, проявляется постоянное недовольство собой реальным, неприятие себя, с другой стороны, вечное стремление к воображаемому, блистательному, недостижимому личности. Болезнь позволяет уйти от необходимости следовать созданному идеалу собственного «Я». Астматики полнее принимают себя такими, какие есть, путем смягчения системы невротических требований к себе (фикция того, какими они должны быть, вместо принятия того, какие они есть на самом деле), не из-за ограничения личностных и других ресурсов, а в связи с заболеванием. Причины появления приступа могут быть обусловлены декомпенсацией психологической защиты от эмоционального напряжения вследствие «просачивания» в сознание травмирующей информации, указывающей на неадекватное восприятие образа «Я» больного (преобладание внутриличностного конфликта) в случае неадекватного требования к себе астматиков с неврастеноподобным механизмом [205].

При истероподобном механизме больных отличает повышенный уровень притязаний к значимым лицам микросоциального окружения и искажение образа «Мы» в семьях в случаях привыч-

ного манипулирования лицами значимого окружения, когда желаемого результата больной достигает с помощью приступа. Рисунок поведения этих больных отличается тенденцией перекладывать ответственность за себя и за то, что с ними происходит в жизни, на окружающих, повышенными требованиями к окружающим и сниженными к себе, защитным манипулированием лицами значимого окружения [205].

Личности с психастеноподобным вариантом бронхиальной астмы отличаются повышенной тревожностью, блокированием эмоций, несформированностью собственной ценностной системы, зависимостью от лиц значимого окружения и низкой способностью к самостоятельным решениям. Приступ бронхиальной астмы может появиться при необходимости принять ответственное решение из-за нарастания тревоги. «Условная приятность» приступа заключается в том, что он избавляет астматика от этой необходимости [205].

В случае «шунтового» механизма приступ появляется у робкого, тревожного больного при вовлечении его в качестве арбитра (или «стрелочника») в конфликт родственников. В этом случае приступ необходим для разрядки непродуктивной невротической конфронтации членов семьи и для получения внимания и заботы во время приступа инфантильным и зависимым астматиком. Таким образом, он заключает в себе черты и истероподобного механизма (манипулирование окружением и перекладывание ответственности на значимых других), и психастеноподобного (тревожность, зависимость, сложность словесного выражения своего эмоционального состояния и резкое увеличение уровня тревоги при необходимости принятия решений) [205].

Можно выделить личностные черты, предрасполагающие к развитию и фиксации дыхательных нарушений по нервно-психическому механизму. Это низкий уровень фрустрационной толерантности (недостаточная устойчивость к стрессам), инфантилизм, склонность к блокированию эмоциональных переживаний, хрупкость и незрелость психологической защиты, неадекватное представление о себе, увеличение коммуникативной значимости

«языка тела» (соматические ответы), низкий уровень осознания – замечания актуально переживаемых эмоций, желаний, потребностей – вследствие нарушения способности к словесному выражению чувств. Личностные особенности и невротические нарушения, а также неадекватные личностные реакции на заболевание (тревожно-депрессивные, фобические, истерические, ипохондрические) предопределяют деструктивные формы поведения больных, которые затем трансформируются в поведенческие стереотипы, облегчающие развитие астматических симптомов по нервно-психическому механизму.

Б. А. Целибеевым и Н. А. Коваленко были получены данные о том, что характерными ситуациями, способствующими заболеванию, являются те, которые требуют выражения враждебно-агрессивных или нежных и преданных чувств. Такому проявлению чувств противостоит защита в форме актуальных ситуационных мотиваций или в виде характерной хронической невротической реакции. Сильные и часто амбивалентные переживания лежат в основе защиты и вытеснения. Анализ эмоционально-личностных особенностей астматиков показал, что можно выделить некоторый симптомокомплекс эмоциональных черт, присущий им:

- выраженная тревожность, обусловленная как соматическим симптомом – приступом астмы, так и имеющимися внутриличностными конфликтами;
- преобладание негативных чувств и переживаний в обыденных ситуациях;
- страх как актуальное, но сознательно отрицаемое переживание, во многом определяющее поведение подростка;
- конфликтная и противоречивая структура самооценки и самоотношения.

Способы поведения астматиков характеризуются следующими особенностями:

- им присуще предъявлять завышенные требования к самому себе (больше в плане самообвинения, чем принятия на себя ответственности);

– они склонны чрезмерно фиксироваться на препятствии, что приводит к снижению активных типов отношения к препятствию – несамостоятельности и пассивности;

– они нередко сосредотачиваются на защите собственного «Я», признавая себя виновными в случившемся;

– часто они подавляют свои агрессивные побуждения, либо не замечают агрессию других, либо не реагируют агрессией на агрессию других [206, 207].

У астматиков противоречивое, негативное самоотношение и конфликтная, противоречивая структура самооценок. У многих нет реального представления о себе, своих возможностях и талантах, у них «размыт» желательный образ «Я».

Для ответа на вопрос о том, каким образом фиксируются, сохраняются и при определенных условиях актуализируются следы астматических и сходных с ними стереотипов, можно использовать разработанное Н. Бехтеревой (1973) представление о церебральном информационном поле болезни (ЦИПБ). Под ЦИПБ понимается сохраняемая в долгосрочной памяти информация о проявлениях болезни, о тех ограничениях, которые накладывает болезнь на деятельность организма и личности. На основе ЦИПБ формируется психологическая зона информационного поля болезни (ПЗИПБ). При отсутствии возможности продуктивно разрешить конфликт, когда путем проб и ошибок организм ищет различные пути преодоления и снижения уровня психоэмоционального напряжения, могут проявляться патологические респираторные стереотипы [222]. С. Ю. Куприяновым и Г. Б. Федосеевым было высказано предположение о том, что в формировании бронхообструктивного синдрома у больных в состоянии предастмы и бронхиальной астмы участвуют психосоматические факторы и соматические расстройства [205]. Психосоматические факторы могут быть разделены на три группы: личностные факторы, социально-психологические факторы и сопутствующие нервно-психические расстройства (соматические расстройства, которые формируются хроническим бронхитом и другими острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания). Взаимодействие психосоматических

факторов и соматопсихических расстройств усиливает или формирует патологическую реакцию на болезнь и различные нервно-психические расстройства, отрицательно влияющие на течение бронхообструктивного синдрома.

Возможность условнорефлекторного реагирования тучных клеток секрецией гистамина была подтверждена в эксперименте на животных. Морским свинкам вводили сывороточный белок быка (безусловный раздражитель), сочетая это раздражением животных сильным запахом (условный раздражитель) и регистрируя при этом подъем содержания гистамина в сыворотке крови. В последующем один сильный запах, не подкрепленный введением чужеродного сывороточного белка, вызывал значительное повышение содержания гистамина в крови [208].

Несмотря на четко установленную связь психологического состояния больного БА на течение заболевания, в базовой программе лечения данной патологии нет рекомендаций по применению медикаментозных и немедикаментозных «психокорректоров» для уменьшения тяжести течения болезни. Более того, сами лекарственные препараты, входящие в стандарт лечения БА, особенно тяжелого течения, способны вызывать ряд нежелательных психологических реакций.

Таким образом, широкая распространенность заболевания с тенденцией к росту, низкое качество диагностики и медикаментозного лечения БА, использование препаратов с отрицательным психическим влиянием, сложность программ самой психокоррекции – это далеко не полный перечень проблем, требующих разрешения.

1.2.4. Депрессия как важное звено психосоматического порочного круга при бронхиальной астме

В настоящее время общепринятым считается мнение, что важным звеном патогенеза обструкции бронхов является повышение чувствительности и реактивности бронхов. Еще в 1977 г. J. Orehek с соавт. определили понятие «чувствительность», как ту минимальную дозу агента, которая приводит к уменьшению ОФВ-1 на 20% и является следствием значительно сниженного порога чувст-

вительности бронхов к воздействию различных факторов: физической нагрузке, холодному воздуху, двуокиси серы, аэрозолю дистиллированной воды, кининам, гистамину, простагландинам. Наряду с несомненной зависимостью гиперреактивности бронхов от IgE-обусловленной гиперчувствительности у больных с атопическим вариантом течения бронхиальной астмы у другой группы больных формирование гиперреактивности бронхов не связано с аллергическими изменениями реактивности организма. В этом плане заслуживает интерес возможность развития бронхиальной астмы у пациентов, находящихся в состоянии депрессии, по различным патогенетическим путям [210, 222].

В ранних исследованиях было установлено, что депрессия ухудшает течение бронхиальной астмы, увеличивает частоту приступов, т. е. тяжесть болезни. В основном это связывалось с некой вызванной депрессией иммуносупрессией и увеличением заболеваемости в этой группе пациентов вирусными инфекциями,отягчающими основное заболевание. Однако утяжеление астмы из-за депрессии отмечается и без вирусных инфекций.

С. В. Ширинкиным и Л. В. Васильченко было проведено психологическое обследование группы пациентов с бронхиальной астмой, которые проходили санаторно-курортное лечение в санатории «Красиво» Белгородской области с июля 2007 г. по апрель 2008 г. Общее количество пациентов составило 107 человек. Из них – 72 женщины, 35 мужчин. Возраст пациентов от 26 до 65 лет. Средняя продолжительность болезни пациентов составляла 7,3 года. У всех членов группы испытуемых пациентов бронхиальная астма была подтверждена лабораторными исследованиями.

В ходе исследования использовались методы системного, структурно-функционального и сравнительного анализа: метод индивидуальной беседы; опрос (анкетирование); тест-опросник Бека диагностики депрессивных состояний; Гиссенский опросник соматических жалоб; шкала депрессии Гамильтона.

В результате проведенного анализа были получены данные о том, что у 72 человек бронхиальная астма получила начало с глубоких переживаний, депрессии. Переживания психотравмирую-

щих ситуаций (увольнение с работы, развод или разлука с супругом, коммерческие неудачи и материальные проблемы, смерть или заболевания близких) оказались тесно связанными и являлись пусковым механизмом в заболевании бронхиальной астмой. Для развития депрессии важен кумулирующий эффект таких ситуаций. У 28 пациентов астма была спровоцирована утратой близкого человека; 24 человека заболели астмой в результате утраты работы; 4 человека тяжело переживали ситуацию расторжения брака и распада семьи; 15 человек глубоко переживали конфликтные отношения; 1 пациент перенес инвалидизирующую операцию. При единичной психотравмирующей ситуации депрессивное состояние отмечалось в 21,7% случаев. При вторичной психотравме – в 78,3%. Эти данные согласуются с известным положением о том, что повторяющиеся психотравмирующие ситуации, отличающиеся высокой личностной значимостью, могут приводить к снижению настроения и депрессии. Больные нередко связывают свое заболевание с неблагоприятными событиями: «у меня все случилось на нервной почве». У 52 человек (72,2%) из группы, получивших старт заболевания с депрессии, течение астмы было более тяжелым – средней степени; у 8 – легкое персистирующее (11,1%); у 12 – легкое эпизодическое (16,6%). Старт астмы с депрессии совпадал с тяжестью заболевания. В связи с этим мы учитывали информацию о перенесенных пациентом психотравмирующих ситуациях.

У 35 человек (32,7%) астма протекала без депрессии. Бронхиальная астма средней степени тяжести была у 16 (45,7%); у 19 – легкая эпизодическая [3, 14].

Нами было отмечено, что не только собственно сила стрессора играла роль в развитии депрессии, также важно было индивидуальное восприятие стресса. В одних случаях индивидуально-значимым событием была семейная драма, в других – тяжелое заболевание, инвалидизирующая операция. Индивидуальное восприятие стресса зависело от личностных характеристик индивидуума, индивидуальной стратегии преодоления стресса, а также устойчивости системы социальной поддержки. Настораживающими фактора-

ми в отношении слабости системы социальной поддержки являлись: потеря семьи, отсутствие работы и, как следствие, частичная утрата социальной интеграции.

У 87 человек (81,3%) имелись интенсивно окрашенные жалобы по поводу состояния физического здоровья. Основным симптом – сниженное настроение (тоска) – часто активно отрицался пациентом или рассматривался им как малозначимый вторичный симптом, связанный с соматической патологией. В ряде случаев сниженное настроение скрывалось за дополнительными симптомами: раздражительностью, ипохондрическими идеями, тревогой, фобическими симптомами. 72 человека (67,3%) предъявляли только соматические жалобы.

У 65 человек (60,7%) можно было отметить сужение круга интересов и утрату удовольствия. Но это ими рассматривалось как неизбежное последствие соматического заболевания.

В результате беседы выяснилось, что у 53 человек (73,6%) из группы пациентов, у которых начало болезни было на фоне депрессии, негативные психические стимулы вызывали приступы бронхиальной астмы. 29 человек (40,2%) видели сновидения, в которых они задыхались, и, как правило, это были люди с большей степенью тяжести заболевания. И если астма начинала свое развитие с депрессии, то у таких пациентов имелось совпадение негативных психических стимулов и сновидений, в которых они продолжали болеть. Частота сновидений, где люди видели себя больными, зависела от уровня тревоги и переживаемых ими страхов. Астматики с низким уровнем тревоги и меньшим количеством страхов таких сновидений не видели. Пациенты с повышенной тревожностью и страхами задохнуться видели сновидения, в которых они задыхались, 1–2 раза в месяц. Больные с высокой личностной тревожностью и страхами болезненных сновидения видели 2–3 раза в месяц.

С использованием шкалы депрессии Гамильтона проводилось изучение депрессивных состояний у испытуемых. По шкале Гамильтона средний балл был $12,9 \pm 1,7$. Установлено, что у 39 из 72 человек (53,4%) преобладала субдепрессия. У 23 пациентов

(31,9%) выявлена легкая депрессия. Депрессия средней степени тяжести с соматическими симптомами наблюдалась в 8 (11,1%) случаях. Скрытая депрессия была выявлена у 2 (1,3%) пациентов. О сниженном настроении, повышенной утомляемости, неспособности получать удовольствия, люди со скрытой депрессией не высказывались явно. Они жаловались на снижение веса, повышенную потливость, упорную бессонницу, сильные головные боли, снижение либидо. Однако объективные данные ФКГ, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, лабораторные данные, консультация невролога, кардиолога, эндокринолога, не выявили у группы пациентов с маскированными депрессиями сопутствующей патологии. У больных с легким и среднетяжелым течением наблюдалось снижение настроения более четырех недель, повышенная утомляемость.

По своему происхождению снижение настроения исследуемых пациентов подразделялось на эндоморфную – 6 человек (8,3%), психогенную – 51 человек (70,8%), соматогенную – 15 человек (20,8%) депрессии. У 7 человек (9,7%) наблюдался апатический вариант депрессии среди группы с аффективными расстройствами, тревожный – у 15 (20,8%), тоскливый – у 6 человек (8,3%), при этом пациентов с тоскливой депрессией без дисфорических включений было 4 (5,5%), а больных с тоскливой депрессией и наличием дисфорических включений – 3 (4,1%), лиц с астеническим вариантом депрессии 8 (11,1%) и смешанными депрессивными состояниями 7 (9,7%), с астено-тревожным – 5 (6,9%) и тревожно-тоскливым – 2 (2,8%).

Наиболее частыми симптомами при астеническом варианте депрессии были: слабодушие, снижение активности, повышенная истощаемость, характерно особое чувство мышечной вялости. Депрессивная астения у пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести была стойкой и не связывалась с физическими или умственными нагрузками. Можно отметить преобладание пессимизма с чувством бесперспективности, равнодушие и некоторую безучастность больных. При настойчивых расспросах больные говорили о слабости, вялости в сочетании с резким снижением

побуждений. Порою появлялись тоскливые переживания, в основном связанные с ухудшением ситуации соматического заболевания. Нередко апатия сочеталась с выраженной психической анестезией. Представлены были идеи малоценности, реже ипохондрические идеи. Была характерна диссомния. Причем не всегда имела место классическая «утренняя бессонница» с ранними пробуждениями, могли быть трудности засыпания, поверхностный сон. Иногда наблюдалась гиперсомния, не приносящая ощущения утренней бодрости. Тревожная депрессия характеризовалась не резко выраженным ускорением темпа речи, в сочетании с узким объемом ассоциаций, внутренним напряжением. Если в начале соматического заболевания это провоцировалось соматогенными причинами, то в дальнейшем, по мере улучшения соматического состояния, эти симптомы оставались или даже прогрессировали. Такая ситуация заставляла в ряде случаев вновь и вновь обследовать соматическую сферу в поисках причин столь выраженной симптоматики. Для данного типа депрессии характерна была низкая самооценка у пациентов. У ряда больных наряду с психопатологическими проявлениями, свойственным тревожным состояниям, наблюдалась раздражительность, конфликтность. После очередного конфликта они обычно раскаивались, переживали свою несдержанность, что еще более ухудшало их эмоциональное состояние. Можно было отметить в их поведении ворчливость, чувство жалости к себе, ощущение безнадежности, преувеличение тяжести реального соматического заболевания. Отмечалось нарушение засыпания.

Для депрессии с преобладанием тоскливого аффекта с дисфорическими включениями характерно было сочетание тоскливого аффекта с чувством внутренней напряженности, недовольством окружающим. Больные жаловались на гнетущее чувство напряженности, доходящее до тяжести, боли в груди, часто скованность и напряженность в мышцах плечевого пояса. Были частыми идеи обвинения окружающих. Идеи самообвинения встречались реже. Характерны были ипохондрические идеи. Структура идей зависела от глубины аффекта, а фабула тесно связана с ситуацией болезни.

У них отмечалось чувство выраженной усталости, которое уже предшествовало умственной или физической нагрузке. Свойственно было ухудшение состояния в утренние часы, вечером, нередко после дневного сна. Для тоскливой депрессии без дисфорических включений в составе благоприятно протекающей бронхиальной астмы характерно уныние, ощущение гнета в груди, отчаяние, душевная боль, самоунижение, самообвинение без раздражительности в отношении других.

Смешанные депрессивные состояния характеризовались сочетанием тревожной и астенической депрессии, симптомов тоскливой и тревожной депрессии (тягостное самочувствие, сопровождающееся неприятными телесными ощущениями, неопределенными дурными предчувствиями с пиком симптоматики в утренние часы). Довольно часто пациенты жаловались на проблему концентрирования внимания. Это расценивалось ими как нарушение памяти.

Таким образом, нами было выяснено, что при заболевании бронхиальной астмой имеется полиморфный круг аффективных расстройств. Среди них астенические, тревожные, апатические, тоскливые с дисфорией и без нее, смешанные варианты депрессий. Это заставляет пациентов подчиниться исключительно одному объекту – деятельности бронхолегочной системы с фиксацией на различных исходящих из нее неприятных ощущений. Причем многие больные связывали свои нарушения с «нервным напряжением», состоянием угнетенности, подавленности, трактуя их как вторичные, вызванные «астмой».

В результате выполненного исследования установлено, что в более чем 50% случаях дебют бронхиальной астмы был на фоне депрессии, без наложения каких-либо инфекционных заболеваний. Все это требует объяснений. Действительно, почему у человека, который прожил уже не один десяток лет с определеннойотягощенной генетической наследственностью (или без нее), в условиях стереотипной химической нагрузки, вдруг, на фоне глубоких душевных переживаний, нередко связанных с гибелью родственников, развиваются приступы астмы? Как связать глубокие психо-

эмоциональные переживания с приступами бронхиальной обструкции на гнев и испуг, с развитием атопии и/или утяжелением ее течения, с появлением снов, где астматики продолжают болеть и задыхаться? Что лежит в основе гиперреактивности в этих ситуациях? Для ответа на этот вопрос требуется проведение сравнения нейрогуморальных изменений, происходящих в организме человека из-за депрессии с изменениями в регуляции тонуса бронхов при астме.

Так, при депрессии концентрация кортизола в сыворотке достигает уровня, характерного для синдрома Кушинга, однако, другие проявления этого синдрома отсутствуют. Это свидетельствует о резистентности тканей к глюкокортикоидам, которые необходимы для контроля реактивности бронхиального дерева, так как они подавляют пролиферацию, активацию и цитокинез эозинофилов, тормозят продукцию и секрецию интерлейкина-1, интерлейкина-2 и γ -интерферона макрофагами и лимфоцитами, уменьшают выделение тучными и другими клетками воспаления БАВ, препятствуя скоплению этих клеток, кортикостероиды тормозят развитие воспаления респираторных органов. Еще одним из механизмов противовоспалительного бронхолитического действия кортикостероидов является ингибирование фосфолипазы A_2 и, как следствие, синтеза лейкотриенов и простагландинов, вызывающих бронхоспазм. Кроме того, они нарушают кооперацию Т- и В-лимфоцитов, что выражается в снижении синтеза IgE, важного участника аллергического воспаления в бронхах, а тормозя действие БАВ и прежде всего гистамина, уменьшают отек слизистой оболочки бронхов и экссудацию жидкой части крови в просвет бронхов [211, 212]. Причины развития резистентности клеток при депрессии к кортикостероидам до конца не установлены, однако, сам факт ее во многом позволяет понять механизмы развития и усугубления атопии при тяжелых психоэмоциональных потрясениях, ответить на вопрос: почему у более 70% пациентов с диагнозом депрессия имеются в анамнезе аллергические заболевания и высокие титры IgE?

Также предполагается, что влияние депрессии на патологию бронхов реализуется через изменения в активности тромбоцитов. Все больше накапливается доказательств того, что серотонин не только играет ведущую роль в нейробиологии депрессии, но и влияет на активность тромбоцитов. В результате активации последними выделяются биологически активные вещества, обладающие бронхоконстрикторным эффектом, в том числе и фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который, кроме бронхоконстрикции, вызывает вазоконстрикцию, увеличивает отек слизистой бронхиального дерева, вызывает гиперсекрецию слизи в дыхательных путях и изменяет ее состав, что сочетается с повышением ее вязкости. Все это способствует обструкции дыхательных путей [222].

У женщин в период депрессии снижен уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также определяются нарушения соотношения эстрогенов и гестагенов в пользу первых. Имеются данные о том, что эстрогены повышают активность транскортина, белка, связывающего кортизол в плазме крови, что ведет к снижению уровня свободной, биологически активной фракции кортизола. Таким путем может реализоваться один из механизмов вненадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности у больных бронхиальной астмой женщин и объясняться «резистентность» тканей к кортикоидам. Кроме того, эстрогены способны оказывать угнетающее действие на активность Т-супрессоров, что может усиливать аллергические реакции реактинового типа с развитием обструкции бронхов. Напротив, прогестерон усиливает индукцию Т-супрессоров, и, таким образом, тормозит гиперчувствительность реактинового типа, уменьшая бронхообструктивный синдром. Еще одним механизмом развития бронхообструкции считается способность эстрогенов повышать активность холинэстеразы, что в свою очередь приводит к повышению уровня ацетилхолина и большей выраженности вагусных реакций [213, 222].

Депрессия также часто связана с инсулинорезистентностью в условиях гиперинсулинемии и гипогликемией. Действительно, ин-

сулин обладает способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, где он может воздействовать на функции мозга через сцепление с рецепторами инсулина на нейронах и влиять на эмоциональный статус, а гипогликемия повышает вероятность развития депрессии в ответ на прием глюкозы у пациентов с исходно низким уровнем сахара в крови по сравнению с людьми, имеющими его нормальный уровень. В этой связи интерес представляют данные, полученные на кафедре госпитальной терапии С.-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. У пациентов с атопическим вариантом бронхиальной астмы были выявлены высокие уровни специфического связывания ^{125}I -инсулина с эритроцитами, снижение уровня глюкозы, как в плазме крови, так и в эритроцитах; снижение гликозилирования гемоглобина эритроцитов, гипогликемический тип кривой глюкозотолерантного теста. Все это позволило установить инсулин-зависимый механизм обструкции бронхов у больных астмой, связанный с формированием выраженной внутриклеточной холинэргии [214, 222].

Кроме того, при депрессии отмечены нарушения содержания в крови ангиотензинпревращающего фермента, альдостерона, мелатонина и ряда других биологически активных веществ, однако их влияние на бронхиальную проходимость не изучено. Тем не менее, данные об их свойствах позволяют предположить активное участие в регулировании тонуса бронхиального дерева. Так, мелатонин является одним из наиболее мощных эндогенных антиоксидантов. При недостатке системы антиоксидантной защиты и гиперактивации ПОЛ, как было отмечено выше, происходит резкое повышение активности фосфолипазы A_2 , что приводит к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов. Продукты циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2, индуцировать образование Т-супрессоров, а также вызывать бронхоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию, нарушение функции сурфактанта [222].

Вследствие присущей больным депрессией гиперреактивности симпатической нервной системы у них наблюдается гиперпродукция катехоламинов. Однако при депрессии в условиях гиперинсулинемии, гиперэстрогении, нарушений чувствительности тканей к кортикоидам могут наблюдаться извращенные реакции на адреналин, что нередко регистрируется и у пациентов с бронхиальной астмой. В результате гиперкатехоламинемия не только не носит компенсаторный характер, улучшая проходимость бронхиального дерева, но наоборот, еще больше усугубляет обструкцию как за счет бронхоконстрикции, так и за счет увеличения секреции слизи в просвет дыхательных путей [222].

Таким образом, сравнительный анализ нейрогуморальных изменений, происходящих в организме человека из-за депрессии, с изменениями в регуляции тонуса бронхов при астме позволяет говорить о частых их совпадениях. Хотя остается еще много вопросов и далеко до полного понимания отношений внутри системы «депрессия – бронхиальная астма», уже сейчас можно констатировать, что у достаточно большой части астматиков депрессия приводит к срыву адаптации и нормальной регуляции тонуса бронхов, становится важным пусковым механизмом бронхообструкции и фактором ее поддержания. Следует отметить, что астма, даже если она развилась не на фоне отрицательно окрашенных психо-эмоциональных переживаний, сама нередко приводит к развитию депрессии из-за постоянного страха задохнуться, и уже по известным механизмам последняя ухудшает течение первой. В свою очередь, ухудшение течения бронхиальной астмы из-за депрессии еще больше вызывает уныние у данной группы пациентов и углубляет депрессию. В результате развивается порочный круг, где депрессия может быть как пусковым фактором, так и поддерживающим/утяжеляющим. Исходя из вышеприведенных фактов, можно полагать, что своевременная медикаментозная и немедикаментозная психокоррекция позволит не только уменьшить тяжесть течения бронхиальной астмы и уменьшить лекарственную нагрузку, но и предотвратить развитие самой астмы.

1.3. ХОБЛ. Патогенез

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

ХОБЛ – одна из важнейших проблем здравоохранения. Она стоит на четвертом месте по уровню болезненности и смертности в США, и предполагается, что выйдет на пятое место в 2020 г. по ущербу, наносимому болезнями [215, 216, 218].

Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ значительно различаются от страны к стране (табл. 5), а также между различными группами внутри страны, однако, в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака. Большинство эпидемиологических исследований показали, что распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ с течением времени возрастают, причем в большей степени среди мужчин, чем среди женщин (рис. 3) [217].

Таблица 5

Распространенность ХОБЛ в мире (все возрастные группы) [218]

Регион, страна	Распространенность в 1990 г. На 1000 мужчин/женщин
Страны с развитой рыночной экономикой	6,98/3,79
Бывшие социалистические страны Европы	7,35/3,45
Индия	4,38/3,44
Прочие страны Азии и островные страны	2,89/1,79
Африка южнее Сахары	4,41/2,49
Латинская Америка и Карибский бассейн	3,36/2,72
Средний Восток и Северная Африка	2,69/2,83
Весь мир	9,34/7,33

Исследования стоимости болезни дают представление об экономическом влиянии на заболевания (табл. 6). Некоторые страны пытаются разделить экономический ущерб на прямые и косвенные

расходы. Под прямыми расходами подразумевается стоимость расходов системы здравоохранения на диагностику и лечение заболевания, в то время как не прямые расходы отражают последствия инвалидизации, пропущенной работы и школы, преждевременной смертности и затрат по уходу, выраженные в денежной форме [218]. Так, в США в 1993 г. годовой экономический ущерб от ХОБЛ был оценен в 23,9 млрд долл. США, включая 14,7 млрд на прямые расходы по оказанию медицинской помощи, 4,7 млрд на не прямые расходы, связанные с болезненностью, и 4,5 млрд в качестве не прямых расходов, связанных с преждевременной смертностью. Если принять во внимание 15,7 млн случаев ХОБЛ в США, то стоимость ХОБЛ в расчете на одного больного в год составит 1522 долл США [218].

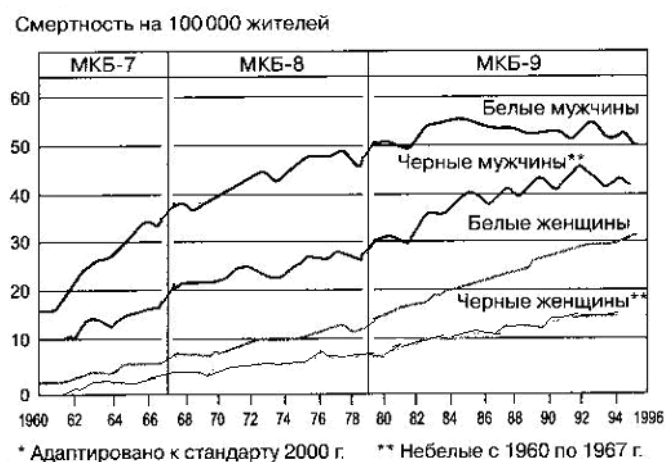


Рис. 3. Смертность от ХОБЛ в различных возрастных группах для мужчин и женщин разных рас (США, 1960–1996 гг.) [218]

В 1990 г. ХОБЛ была 12 причиной «потерь лет жизни» в мире, составляя 2,1% от общего количества. Однако, согласно прогнозам, ХОБЛ будет пятой причиной потерь лет жизни в 2020 г. повсеместно, пропуская вперед ИБС, большие депрессии, несчастные случаи

на дороге и цереброваскулярные заболевания. Это глобальное увеличение ущерба от ХОБЛ, предполагаемое в следующие 20 лет, в большей степени отражает употребление табака по всему миру, а также изменение возрастной структуры населения в развивающихся странах [218–220].

Таблица 6

**Прямые и косвенные затраты (в млрд долл. США),
связанные с заболеваниями легких в 1993 г. [218]**

Заболевание	Всего затрат	Прямые затраты на лечение	Косвенные затраты на лечение	Косвенные затраты, связанные с болезненностью	Суммарные косвенные затраты
ХОБЛ	23,9	14,7	4,5	4,7	9,2
БА	12,6	9,8	0,9	0,9	2,8
Грипп	14,6	1,4	0,1	13,1	13,2
Пневмония	7,8	1,7	4,6	1,5	6,1
Туберкулез	1,1	0,7	—	—	0,4
Рак легких	25,1	5,1	17,1	2,9	20,0

Связь между курением табака и воспалением при ХОБЛ широко изучена. При этом следует отметить, что не только табачный дым, но и многие другие патогенные частицы и газы (поллютанты) при длительной их ингаляции, в частности у лиц, сталкивающихся с ними на производстве или проживающих в близости от него, способны запустить в легких хронический воспалительный процесс. В результате ингалирования табачного дыма или иных поллютантов происходит активация макрофагов и эпителиальных клеток, которые в свою очередь продуцируют опухоле-некротический фактор, интерлейкин-8 и лейкотриен-В₄. Данные биологически активные вещества, относящиеся к медиаторам воспаления, привлекают в легкие нейтрофилы, Т-лимфоциты и эозинофилы, которые также секретируют воспалительные медиаторы [47, 218, 222].

Так, нейтрофилы секретируют различные пептидазы, включая нейтрофильную эластазу (НЭ), нейтрофильный катепсин G и нейтрофильную протеиназу-3, имеющих отношение к паренхиматозной деструкции и хронической гиперсекреции слизи. Фрагменты эластина,

образующиеся в результате его разрушения под воздействием НЭ, действуют как мощные хемотаксические агенты для макрофагов и нейтрофилов, увеличивая, таким образом, рекрутирование этих клеток в ткань легкого и создавая условия для хронизации воспалительного процесса. Следует отметить, что секреция пептидаз осуществляется не только нейтрофилами, но и макрофагами, моноцитами, тромбоцитами, тучными клетками, клетками гладких мышц, фибробластами и бактериями. Влияние пептидаз на ткани органов дыхания зависит не только от их содержания, но и от состояния антипротеазной системы. Взаимодействие пептидаз и их ингибиторов представляет собой физиологическую систему, в которой ослабление негативного контроля со стороны их ингибиторов ведет к повышенному протеолизу (табл. 7).

Таблица 7

**Главные компоненты протеазно-антипротеазного баланса
в легком человека [218]**

Пептидаза	Клетки	Воздействуют в легком	Соответствующая легочная антипротеаза
Сывороточная эластаза	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин, фибро- лектин, коллаген типа 3, 4, протеогликан	$\alpha 1$ -антитрипсин, антилейкопротеиназа
Металлоколлагеназа	Нейтрофилы (специфические гранулы)	Коллаген типа 1	$\alpha 2$ -макроглобулин
Катепсин G	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин	$\alpha 2$ -макроглобулин
Протеиназа нейтрофилов	Нейтрофилы (азурофильные гранулы)	Эластин	$\alpha 1$ -антитрипсин, ан- тихимотрипсин
Металлоэластаза	Альвеолярные макрофаги	Эластин	$\alpha 2$ -макроглобулин, тканевой ингибитор металлопротеиназы
Металлоколлагеназа	Альвеолярные макрофаги	Коллаген типа 1, 2	—
Сывороточная эластаза	—	Эластин	—

В настоящее время именно дисбаланс в системе протеазы–ингибиторы считается ведущим патогенетическим фактором развития ХОБЛ.

В здоровых органах дыхания протеолитические процессы выполняют защитную функцию. Протеолитические ферменты способствуют разрушению микроорганизмов, расщеплению крупных макромалекулярных комплексов, что улучшает элиминацию продуктов распада бактерий и других ингалированных частиц белковой природы.

Однако нарушение функционирования системы протеазы–антипротеазы может привести к разнообразным патологическим последствиям. Так, ограниченный протеолиз сопровождается необычной подвижностью рецепторных единиц в плоскости мембраны, что связано с нарушением пептидных связей рецепторов и мембранных структур цитоскелета. Нарушения функционирования рецепторной системы влечет за собой ухудшение восприятия клеткой стимулов из микроокружения. Нарастание протеолитической активности посредством активирования системы комплемента и выхода лизосомальных протеолитических ферментов вызывает увеличение α -адренергической активности клеток, что сопровождается повышением способности гладких мышц бронхов к сокращению, слизиобразующих желез – к гиперсекреции и, в конечном итоге, нарастанию обструкции бронхов (табл. 8; схема 1; рис. 4).

Недостаточная защищенность клеток от протеолитических ферментов, связанная с дефектами гликозиализации макромолекул клеточных поверхностей, возникающая при рецидивирующем воспалении бронхов, особенно их дистальных отделов, приводит к повреждению структур бронхиального дерева лизосомальными ферментами бронхиального секрета. При этом возможна дегенерация эфферентных нервных окончаний, что создает предпосылки для «воспалительной» денервации тканей, усугубляющей изменения хеморецепции с появлением извращенных, парадоксальных реакций на нейромедиаторы и развитием обструкции бронхов.

Протеолитические ферменты отрицательно влияют на состояние сурфактанта: введенная эндотрахеально эластаза в течение не-

скольких минут нарушает его активность, что приводит к спадению альвеол и бронхиол и способствует развитию экспираторного коллапса бронхиол.

Таблица 8

Причины ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ [218]

Необратимые	<ul style="list-style-type: none"> – Фиброз и сужение бронхов – Потеря эластической тяги из-за альвеолярной деструкции – Разрушение альвеолярной поддержки просвета мелких дыхательных путей
Обратимые	<ul style="list-style-type: none"> – Накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах – Сокращение гладкой мускулатуры периферических и главных бронхов – Динамическая гиперинфляция при физической нагрузке

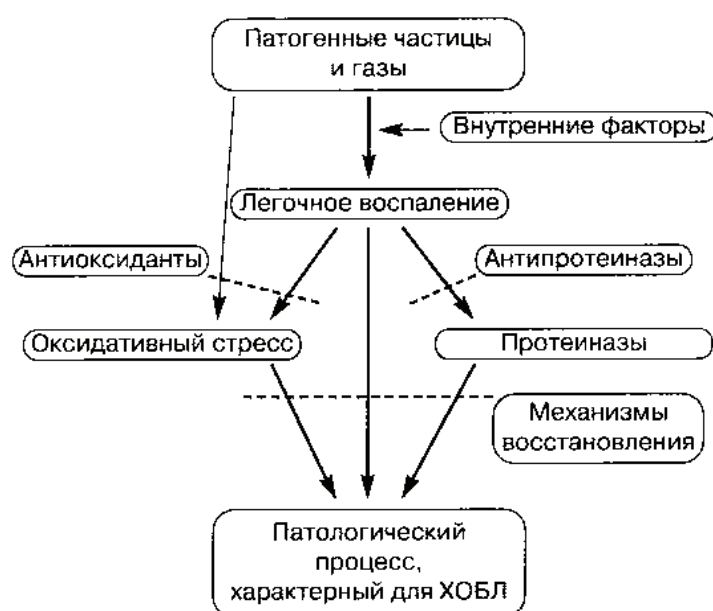
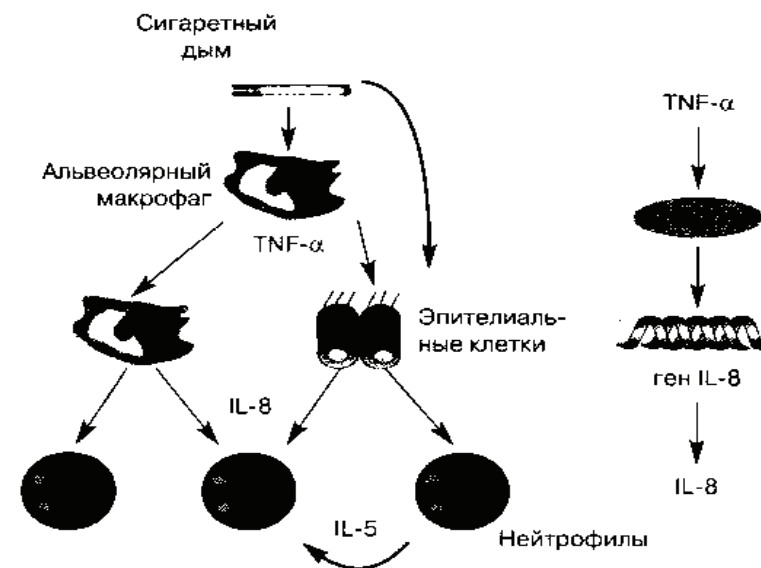


Схема 1. Патогенез ХОБЛ [218]



Сигаретный дым активирует макрофаги и эпителиальные клетки, и они начинают вырабатывать TNF-α, запуская ген выработки IL-8, который собирает и активирует нейтрофилы. Этот процесс происходит благодаря активации NF-κB.

Рис. 4. Взаимодействие между макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками [218]

Нарушение соотношения суммарного протеолитического и антипротеолитического потенциалов приводит к деструкции компонентов легкого, нарушению его архитектоники с развитием эмфиземы.

Спутником протеолиза при воспалительном процессе в легких является избыточная активация ПОЛ. Окислительная инактивация α₁-антитрипсина при дефиците системы естественных антиоксидантов еще больше усиливает недостаточность системы антипротеаз, а значит, и прогрессию деструктивных изменений компонентов легкого. Следует отметить, что вторым по значимости фактором патогенеза ХОБЛ является дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, что уже более подробно было рассмотрено выше [222, 223].

Как было отмечено, в результате секреции макрофагами и эпителиальными клетками воспалительных медиаторов в зону воспаления привлекаются Т-лимфоциты (CD8+) и эозинофилы. Первые посредством выделения перфорины, гранзима-В и TNF- α усугубляют деструктивные влияния протеаз, вызывая цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток, а вторые за счет эозинофильной пероксидазы – процессы ПОЛ. Кроме того, выделяемые воспалительными клетками такие медиаторы, как трансформирующий фактор роста- β и эндотелин-1, играют важную роль в ремоделировании (фиброз и сужение) дыхательных путей при ХОБЛ и вазоконстрикции [218, 222, 223].

Таблица 9

Характеристика воспаления при ХОБЛ и БА [218]

	ХОБЛ	БА
Клетки	– Нейтрофилы – Значительное увеличение числа макрофагов – Увеличение числа CD8 Т-лимфоцитов	– Эозинофилы – Небольшое увеличение числа макрофагов – Увеличение числа CD8 Th2 лимфоцитов
Медиаторы	– LTB ₄ , IL-8, TNF α	– LTD ₄ , IL-4, IL-5
Последствия	– Плоскоклеточная метаплазия эпителия – Деструкция паренхимы – Изменение характеристик слизи – Гипертрофия желез	– Хрупкий эпителий – Утолщение базальной мембраны – Изменение характеристик слизи – Гипертрофия желез
Ответ на лечение	– ГКС не обладают или обладают незначительным эффектом	– ГКС подавляют воспаление

Таким образом, хроническое воспаление приводит к ремоделированию и сужению дыхательных путей, с одной стороны, с другой, за счет деструкции легочной паренхимы (в отличие от БА, табл. 9), сопровождающейся нарушением прикрепления альвеол к мелким бронхам и нарушением эластической тяги легких, ведет к уменьшению способности дыхательных путей оставаться открытыми во время выдоха (эффект «воздушной ловушки»). Необрати-

мая бронхообструкция, развивающаяся в ходе хронического воспалительного процесса при ХОБЛ, является ее важным дифференциальным признаком.

Заключение

Анализ патогенетических звеньев различных по природе заболеваний легких (бактериальное, вирусное, аллергическое, индуцированное воздушными поллютантами) позволяет выделить ряд общих для всех составляющих, объединенных понятием «воспаление», а именно: нарушения в системах ПОЛ–АОЗ, протеазы–антипротеазы, микроциркуляции, нервной регуляции и иммунного реагирования. Следует отметить, что хотя инфекция органов дыхания является этиологическим фактором пневмонии, но ее присоединение к уже имеющемуся аллергическому воспалению при астме или химически индуцированному при ХОБЛ только утяжеляет течение последних. Общность этиологических и патогенетических факторов представленных выше заболеваний легких позволяет легче понять место нанокompозитов фуллеренов в их терапии.

Глава 2. ФУЛЛЕРЕНЫ

2.1. История открытия и использования в медицине

Фуллерены – это группа специфических молекул, состоящих только из атомов углерода, которые образуют каркас из 12 пятиугольников и нескольких шестиугольников. Происхождение термина «фуллерен» связано с именем американского архитектора Ричарда Бакминстера Фуллера, конструировавшего полусферические архитектурные конструкции, представленные в виде шестиугольников и пятиугольников [8].

История применения фуллеренов в терапии различных заболеваний началась на 4 века раньше их открытия, со времени первого официального упоминания использования шунгита (фото 1), специфичной углеродосодержащей (фуллеренсодержащей) породы, получившей свое название от карельского поселка Шуньга, стоящего на берегу Онежского озера (фото 2).



Фото 1. Шунгит.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

Действительно, такое упоминание о чудодейственной силе шунгита относится к началу XVII века и связано с именем царицы Марфы Ивановны (боярыни Ксении Романовой, фото 3). Будучи в изгнании в Толвуйском погосте в Заонежье, великая «инокиня» была на грани смерти от постигшей ее припадочной болезни. Однако после неожиданного помилования, которое даровал ей Борис Годунов, местные крестьяне пока-

зали боярыне целебный чудодейственной силы «источник, настоящий на черном камне», водами которого сами исцелялись с незапамятных времен. «Живая» вода помогла боярыне излечиться и родить сына. Семеро детей, которых родила она до ссылки, умерли еще в младенчестве. А новорожденный – Михаил Федорович Романов – стал основателем царской династии, правившей на Руси более 300 лет (фото 4). В память о боярыне Ксении чудодейственный источник был назван «Царевен ключ», который вскоре был забыт, и водой его пользовались лишь немногочисленные жители близлежащих хуторов.



Фото 2. Поселок Шуньга. ООО НПК «Карбон-Шунгит»

О чудодействии «живой» воды вспомнили намного позже, спустя столетие. В 1714 г. Петр I основал в здешних краях медеплавильное производство. Предание гласит, что один из рабочих, страдавший тяжелой болезнью, обнаружил в Ревболоте, откуда возили руду для завода, другой источник, водами которого исцелился за три дня. Узнав об этом, Петр велел исследовать источник, чьи воды протекали через залежи шунгита.



Фото 3. Боярыня Ксения Романова **Фото 4.** Михаил Федорович Романов

Проведенные исследования показали, что вода имеет «великую силу» против малокровия, цинги, водянки, болезней печени и многих других. Целебной водой лечили простых людей от самых различных заболеваний, и все они бесследно проходили в течение 2–3 недель.

Испытав на себе чудодейственную воду, Петр отдает приказ построить рядом с источником дворец и организовать курорт, ставший первым российским курортом под названием «Марциальные воды». Считается, что данное название, посвященное богу войны Марсу, курорт получил потому, что на водах лечились раненые и больные солдаты Петра. Узнав об уникальных антисептических свойствах камня, наделявших воду великой силой, Петр приказал каждому из своих солдат носить кусочек шунгита (это название появилось позднее, в те времена он назывался аспидным камнем) в походных ранцах. Опуская в котелки с водой кусочки камня, солдаты получали свежую, обеззараженную воду [4, 224].

Во многих исторических документах можно найти ссылки на тот факт, что император даже издал специальный указ, предписы-

вающий солдатам пить только воду, продезинфицированную шунгитом. Данные документы свидетельствуют и о том, что во время Полтавской битвы, которая совпала с очень жарким летом 1709 г., водные источники зацвели, и вода из них была небезопасна для здоровья. Документально зафиксирован тот факт, что в шведской армии были очень часты случаи желудочных отравлений, от которых страдал и сам шведский король. В то же время в российской армии почти не было отмечено желудочных расстройств. Считается, что от массового недомогания армию спас именно аспидный камень, которым пользовались солдаты и сам император.

В 1717–1719 гг. изучением состава марциальных вод по поручению Петра I занимались лейб-медики Р. Арескин и Л. Блюментрост, признавшие воды полезными для лечения ряда заболеваний. Следствием этого стало издание Петром указов об открытии «Марциальных вод» и «Правил дохтурских, как при оных водах поступать» [7].

В эти же годы была опубликована статья «Подлинные дознания о действии марциальной Кончезерской воды», в которой содержатся девять кратких описаний заболеваний с их исходами после лечения марциальными водами.

В двадцатых годах XVIII века Петр I неоднократно лечился на «Марциальных водах». Для царя и его семьи на курорте были построены дворцы, которые, однако, быстро пришли в запустение после смерти императора. Прекратил свое существование и курорт «Марциальные воды» [224].

Спустя десятилетия, в середине XVIII века Елизавета Петровна пыталась возродить первый российский курорт. Однако посланный в Олонецкий край лейб-медик Бугаев вернулся к императрице с заключением, что вода из местных источников не обладает никакой целительной силой. Историки утверждают, что это исследование проводилось, как теперь говорят, «на заказ», и результаты были подтасованы в интересах импортеров, ввозивших в то время дорогую минеральную воду из-за границы. В результате деятельность курорта была приостановлена более чем на полтора века. Большинство зданий и дворцов было разобрано. И только в 1910 г.

в честь празднования 300-летия дома Романовых строительство было возобновлено.

Официальный упадок курорта никак не повлиял на местных жителей, они продолжали пользоваться живительной водой его источников. Периодически возрастал интерес к ним и ученых. Так, в одном из трудов начала прошлого века, посвященном лечебным водам, грязям и морским купаниям в России и за границей, подробно характеризуются воды Марциального месторождения и сказано, что по многим параметрам они значительно превосходят воды всемирно известных курортов Спа и Мариенбада.

Новую жизнь курорт получил в 30-е гг. XX века благодаря деятельности С. А. Вишневого. Он организовал экспедицию по изучению марциальных вод, результаты которой подтвердили их уникальные целебные свойства. Однако в то время восстановлению курорта помешала война, и оно началось лишь в 1960 г., но еще в течение 30 лет оставалась неизвестной природа лечебного действия шунгита [224]. Развитие органической химии позволило дать ответ на этот вопрос.

Так, в середине 1960-х гг. Дэвид Джонс сконструировал замкнутые сфероидальные клетки из свернутых особым образом графитовых слоев. Было показано, что в качестве дефекта, внедренного в гексагональную решетку обычного графита и приводящего к образованию сложной искривленной поверхности, может быть пятиугольник.

В начале 1970-х гг. химик-органик Е. Осава предположил существование полый, высокосимметричной молекулы C_{60} , со структурой в виде усеченного икосаэдра, похожей на футбольный мяч. Чуть позже (1973 г.) российские ученые Д. А. Бочвар и Е. Г. Гальперин сделали первые теоретические квантово-химические расчеты такой молекулы и доказали ее стабильность.

В 1985 г. коллективу ученых: Г. Крото (Англия, Сассекский университет), Хит, О'Брайен, Р. Ф. Керл и Р. Смолли (США, Университет Раиса) удалось обнаружить молекулу фуллерена при исследовании масс-спектров паров графита после лазерного облучения твердого образца (рис. 5–7).

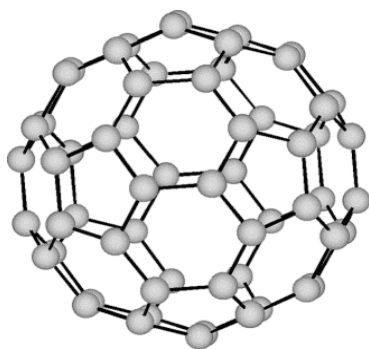


Рис. 5. Шаростержневая модель молекулы фуллерена-60 [300]

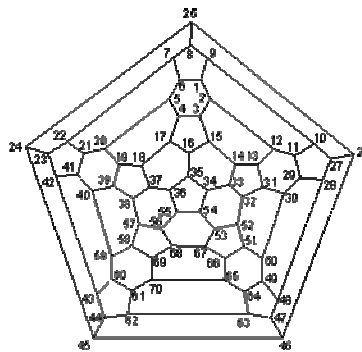


Рис. 6. Диаграмма Шлегеля для нумерации атомов фуллерена-70 [300]

В 1990 г. впервые предложен способ получения и выделения твердого кристаллического фуллерена В. Кречмером и Д. Хафманом с коллегами в институте ядерной физики в г. Гейдельберге (Германия).

В 1991 г. японский ученый Иджима на полярном ионном микроскопе впервые наблюдал различные структуры, составленные, как и в случае графита, из шестичленных колец углерода: нанотрубки, конусы, наночастицы.

В 1992 г. в природном углеродном минерале – шунгите были обнаружены природные фуллерены (C_{60}) (фото 5).

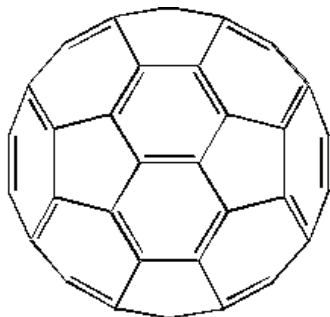


Рис. 7. Проекционная формула фуллерена-60 [300]



Фото 5. Нанодифракционная картина шунгитового углерода (зонд 0,3–0,7 нм.).
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

В 1997 г. Р. Е. Смолли, Р. Ф. Керл, Г. Крото получили Нобелевскую премию по химии за изучение молекул C_{60} , имеющих форму усеченного икосаэдра [70].

Сейчас фуллерены интенсивно изучают в лабораториях разных стран, где пытаются определить условия их образования, структуру, свойства и возможные сферы применения [7, 8, 22, 224]. В частности, научно-производственный комплекс «Карбон-Шунгит» с 1991 г. занимается разработкой единственного в мире месторождения шунгитовых пород, имеет лицензию на его освоение, ноу-хау по многим направлениям практического использования шунгитовых пород и ведет научный поиск по расширению сфер их практического применения (фото 6–12).

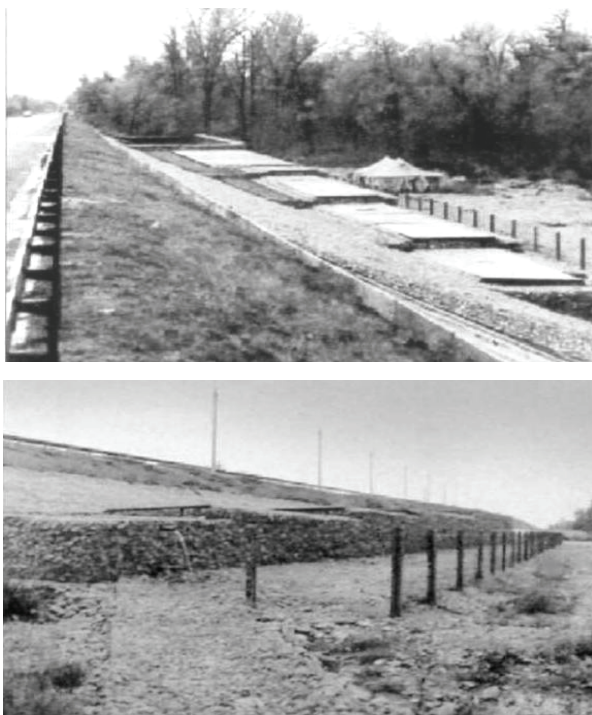


Фото 6. Шунгитовые фильтры на пересечении автомагистрали с р. Клязьмой. ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 7. Бытовой шунгитовый фильтр «Царевен ключ». ООО НПК «Карбон-Шунгит»

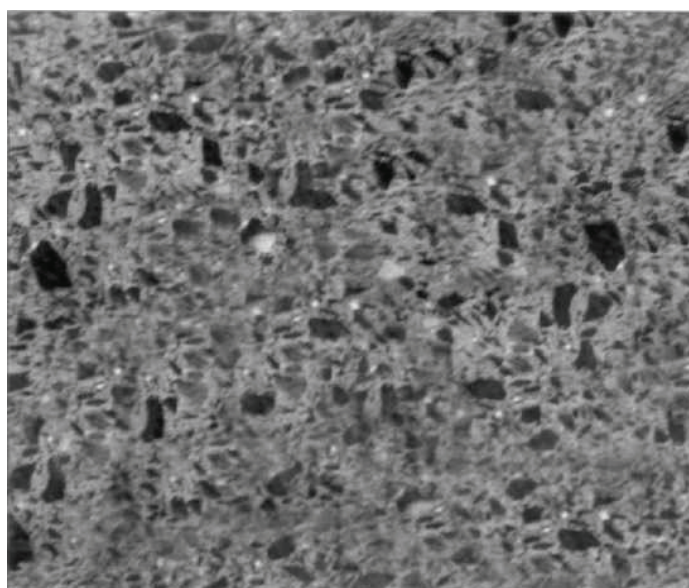


Фото 8. Шунгитовый радиоэкранирующий материал. ООО НПК «Карбон-Шунгит»

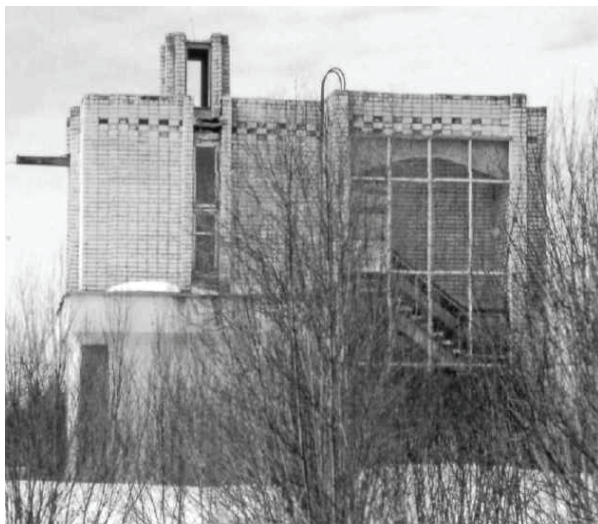


Фото 9. Экспериментальная лаборатория с экранированным помещением из монолитного шунгитобетона.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 10. Добыча шунгитовых пород открытым способом.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 11. Эскавация горной массы и доставка на дробильно-сортировочный комплекс. ООО НПК «Карбон-Шунгит»



Фото 12. Дробление и фракционирование шунгита.
ООО НПК «Карбон-Шунгит»

Производственная мощность предприятия по добыче и переработке шунгита – 200 тыс. т в год. Утвержденные запасы пород Зажогинского месторождения – 35 млн т.

2.2. Общая характеристика фуллеренов

Фуллерены – это группа специфических молекул, состоящих только из атомов углерода, которые объединены между собой чередующимися одинарными и двойными связями в единые сферические каркасы. Сопряженность одинарных и двойных связей в молекулах фуллеренов придает им так называемые псевдоароматические свойства, что обуславливает способность участвовать в различных реакциях присоединения. Как было отмечено выше, своим названием эти соединения обязаны инженеру и дизайнеру Р. Бакминстеру Фуллеру, чьи архитектурные конструкции построены по принципу сетчатых сферических поверхностей. Точную копию молекулы фуллерена C_{60} представляет собой крышка футбольного мяча, поэтому он иногда называется «*soccer ball*». Среди фуллеренов молекула C_{60} обладает наиболее высокой симметрией и имеет структуру правильного усеченного икосаэдра, в котором атомы углерода располагаются на сферической поверхности в вершинах 20 правильных шестиугольников и 12 правильных пятиугольников так, что каждый шестиугольник граничит с тремя шестиугольниками и тремя пятиугольниками, а каждый пятиугольник граничит только с шестиугольниками. Так как в молекуле C_{60} каждый атом углерода находится на вершине двух шестиугольников и одного пятиугольника, он принципиально не отличим от других атомов углерода. Впервые фулленеры были открыты в 1985 г. Х. Крото, Хит. О' Брайен и Р. Смолли, а в 1992 г. их обнаружили в древних пластах земной коры, шунгите, позже в метеоритном веществе. Открытие фуллеренов удостоено Нобелевской премии по химии за 1996 г. и стало одним из ярких научных достижений конца XX века. Наиболее полно изучен фуллерен C_{60} или бакминстерфуллерен. Размер такой молекулы – приблизительно 10 Å. Если в пионерских работах будущих нобелевских лауреатов речь шла о доказательствах существования лишь двух фуллеренов – C_{60} и C_{70} (рис. 8, 9), то в настоящее время известны фулленеры: C_{76} , C_{82} , C_{84} , а также с большим числом атомов углерода, вплоть до 256, которые именуют гигантскими фуллеренами [6, 8, 22, 225–227].

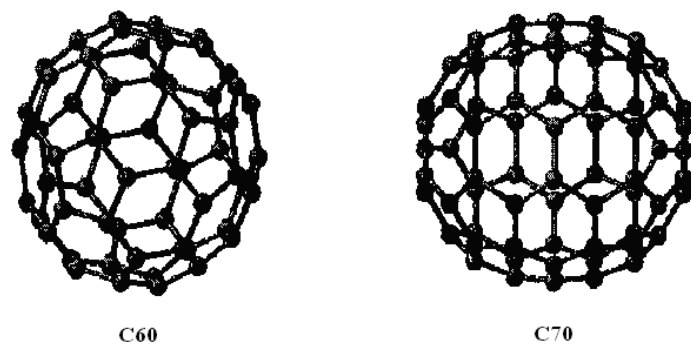


Рис. 8. Сравнительные размеры C₆₀ и C₇₀ [22]

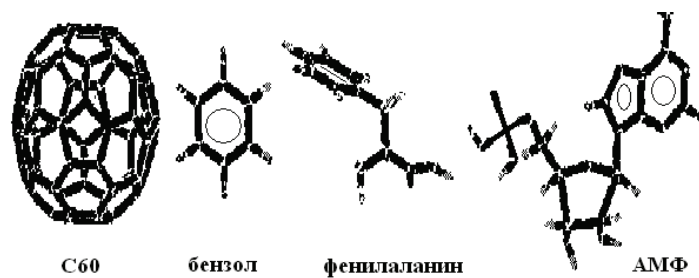


Рис. 9. Сравнение размеров различных органических молекул [22]

2.2.1. Водорастворимость

Первоначально сообщение об обнаружении в шунгитовой породе фуллеренов в 1992 г. вызвало немало сомнений, что объяснялось скептиками сложными условиями их образования при искусственном синтезе. Проведенные в дальнейшем дополнительные исследования подтвердили наличие наночастиц углерода в шунгите. В настоящее время существуют многочисленные публикации, подтверждающие наличие фуллеренов в шунгите. Так в работе «Применение шунгитового углерода в восстановительной переработке угля на примерах реакций с модельными соединениями» заведующая лабораторией «Шунгита» Института геологии КарНЦ РАН (г. Петрозаводск) Н. Н. Рожкова и соавт. со ссылкой еще на

13 исследовательских работ других ученых пишут о присутствии в шунгитах C_{60} [228]. При этом важно отметить существование различных типов шунгита, что в свою очередь предполагает различное содержание в них фуллеренов, от крайне низкого до достаточно высокого, что отражено в работе Н. Н. Рожковой и Г. В. Андриевского «Нанокolloиды шунгитового углерода. Экстракция фуллеренов водосодержащими растворителями» и в труде В. А. Резникова и Ю. С. Полеховского «К вопросу о концентрации и распределении фуллеренов в заонежских шунгитах» [229, 230].

В настоящее время факт существования фуллеренов в шунгите уже не вызывает сомнения, однако, до сих пор спорной оставалась возможность получения их водных растворов без применения растворителей и поверхностно активных веществ (ПАВ), т. е. естественным путем. Анализируя работу Н. Н. Рожковой и Г. В. Андриевского, можно выделить ряд утверждений, характеризующих сказанное: «особый интерес представляют водорастворимые формы фуллеренов, получаемые без участия стабилизаторов и ПАВ» и «разрушение таких донорно-акцепторных комплексов и, собственно, экстракция фуллеренов из шунгита должны происходить намного легче в полярных средах (водных), чем в неполярных». Это было установлено в ходе проведенных исследований [230].

Применяемые в промышленных целях методы экстракции (с использованием растворителей и ПАВ) фуллеренов позволяют получить их водные растворы с концентрацией до 0,1 мг/мл. Однако, как было выяснено, в случаях, когда специальные методы не используются, а происходит естественное вымывание водой фуллеренов из шунгита, их концентрация в воде оказывается на порядок ниже. Так, в работе А. А. Хадарцева при описании принципа действия шунгитовых фильтров сообщено, что «шунгиты являются не только хорошими сорбентами, но и обеспечивают выделение в воду фуллеренов в комплексе с органическими молекулами». При этом в работе самих фильтров не применяется никаких специальных методик для выделения фуллеренов в воду, а происходит процесс их естественного вымывания водой при функционировании бытовых очистительных устройств [231]. О возможности получения водных растворов фуллеренов из шунгита без использования

каких-либо солюбилизаторов и химической модификации пишет также Г. В. Андриевский. Автор объясняет феномен растворимости фуллеренов в воде: «раствор гидратированных фуллеренов одновременно сочетает в себе и свойства истинных растворов, и коллоидных систем. Все это обусловлено тем, что единичная молекула C_{60} фуллерена в растворах способна одновременно проявлять свойства и как молекулы, и как коллоидной частицы» [232].

Следует отметить, что характер взаимодействия наночастиц шунгита с водой и связанные с ним эффекты гидратации остаются пока в определенной степени непонятными [233–235], но это не может поставить под сомнение сам факт получения водных растворов фуллеренов без использования каких-либо солюбилизаторов и химической модификации, и требует дальнейших научных исследований.

Многовековой опыт использования шунгита в медицинской практике показывает достаточность естественного фонового содержания фуллеренов в воде, хотя и здесь возможно моделирование растворов с различными концентрациями C_{60} , зная закономерности выделения фуллеренов в воду. Этому посвящена работа М. С. Копяткевича и А. А. Суханова, в которой показано, что вымывание фуллеренов из шунгита (75 г/100 мл) имеет временную зависимость. Авторами установлено, что «скорость перехода материала шунгита, приводимая на 1 кг навески, составляет 80 мг/сут., где 14% приходится на фуллерены» [236].

Параллельно изучению возможности получения водных растворов фуллеренов шунгита также проводились исследования по получению аналогичных растворов, но с синтетическими аналогами этих соединений. Прежде всего данное направление связано с получением модифицированных форм C_{60} . Первая работа по химической модификации фуллерена появилась уже в 1990 г. и положила начало лавине работ по химии фуллеренов. В результате к концу 1995 г. были выявлены основные закономерности участия C_{60} в различных реакциях, поэтому большинство исследований последних лет было сконцентрировано на целенаправленном синтезе производных фуллерена, обладающих теми или иными заданными свойствами.

Ниже приведены реакции (схема 2), наиболее часто используемые для получения водорастворимых экзопроизводных фуллеренов, пригодных для биологических исследований. К ним относятся реакции фуллерена с производными малоновой кислоты (реакция Бунгеля–Хирша), с диазосоединениями или азидами (реакция Вудля), приводящие к метанофуллеренам, а также с азометинидами (реакция Прато) и реакция Дильса–Альдера, приводящая к пирролидинофуллеренам и циклогексенофуллеренам, соответственно. Следует отметить, что химическая модификация фуллерена, хотя и позволяет добиться его растворимости в воде, но вносит изменения в его биологическую активность, а иногда ставит под вопрос применение продукта реакции вследствие его токсических эффектов [22]. В этой связи заслуживают внимания стабильные коллоидные растворы (дисперсии) фуллерена в воде (табл. 10).

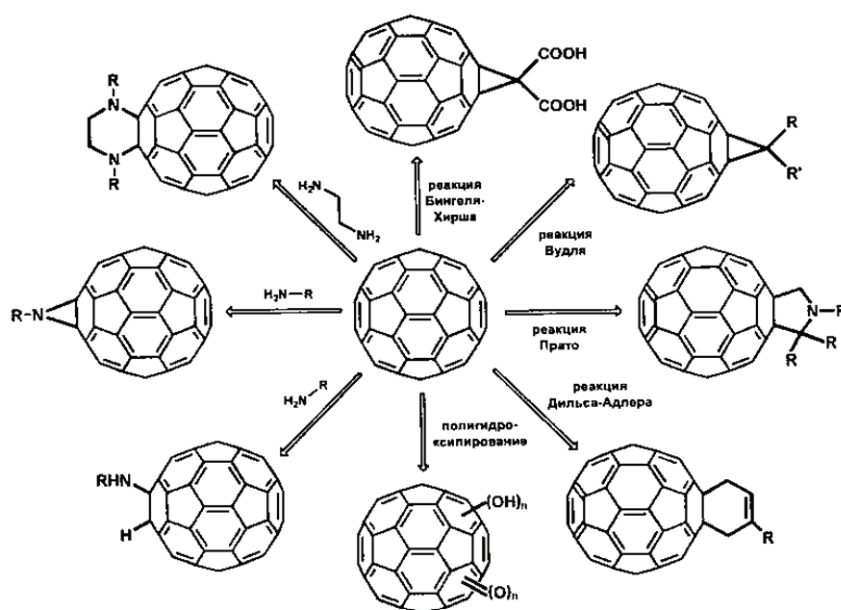


Схема 2. Основные реакции фуллеренов, используемые в синтезе водорастворимых производных для биологических исследований [22]

Таблица 10

**Методы приготовления и характеристики водных дисперсий
фуллеренов [22]**

Ссыл- ка	Как получе- но	Что полу- чено	Состав	Концен- трация фуллерена	Примеси ор- ганических растворителей
237	Измельчение порошка фуллерена C ₆₀	Суспензия фуллерена C ₆₀ в воде	Частицы 1–100 нм 20% < 1 нм, 60% 1–20 нм, 20% > 20 нм	1 мг/мл	нет
238	Длительное перемалывание фуллерена C ₆₀ с водой	Стабильная суспензия (2 месяца)	Частицы 7% 1650–1000 нм, 43% 500–1000 нм, 28% 250–450 нм, 22% менее 200 нм	–	нет
239	Раствор C ₆₀ (0,15 мг) в бензоле приливали к 10 мл тетра-гидрофурана, к смеси добавляли 100 мл ацетона и 150 мл воды, далее отгоняли органические растворители	Стабильная коллоидная суспензия (до 3 месяцев)	Частицы 250–350 нм	2,1 мкМ	да
240	Раствор C ₆₀ (и / или C ₇₀) в толуоле прибавляли к большому объему другого органического растворителя (например, ацетонитрила)	Стабильная коллоидная суспензия (несколько месяцев)	Средний размер частиц для C ₆₀ /C ₇₀ около 200 нм, для C ₇₀ около 300 нм, для C ₆₀ около 400 нм	0,01 г/л	да

Окончание табл. 10

Ссыл-ка	Как получено	Что получено	Состав	Концентрация фуллере-на	Примеси органических рас-творителей
241	Прямое сме-шение насы-щенного рас-твора C_{60} (и/или C_{70}) в ТГФ с водой с после-дующим удале-нием ТГФ про-дувкой током азота	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 меся-цев)	Частицы около 60 нм	$5 \cdot 10^{-6}$ М	да
242	«—»	«—»	Частицы 25–500 нм	—	да
243	Обработка ультразвуком смеси раствора фуллеренов C_{60} и C_{70} в толуоле с водой	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 меся-цев)	Частицы 3,4–72 нм	До 2,2 мМ	нет
244	Перемешива-ние кристалли-ческого фулле-рена с водой (2 недели)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы от 50 нм до 1 мкм	—	нет
245	Перемешива-ние кристалли-ческого фулле-рена с водой при освещении (2 месяца)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы 10–200 нм	$0,5 \cdot 10^{-6}$ М	нет

Действительно, фуллерен C_{60} (и, по крайней мере, C_{70}) способен образовывать стабильные «гидрофильные» коллоидные растворы, называемые дисперсиями. На сегодняшний день известны три варианта получения таких дисперсий: смешиванием раствора фуллерена в органическом растворителе с водой с последующей

отгонкой органических растворителей, обработкой ультразвуком смеси раствора фуллерена в толуоле (или бензоле) с водой и просто при длительном перемешивании фуллерена с водой.

Таким образом, возможность получения водных растворов фуллеренов различной концентрации позволяет индивидуально, в зависимости от возраста и заболевания, подходить к их дозировке, однако, моделирование эффекта в системах «доза – эффект» и «кратность введения – терапевтическая концентрация» требует проведения дополнительных исследований.

2.2.2. Получение растворов природных (шунгитовых) фуллеренов.

Время безопасного настаивания раствора с учетом вымывания солей тяжелых металлов из шунгита

Как было установлено, вымывание фуллеренов из шунгита имеет временную зависимость, и для получения более концентрированных растворов следует стремиться к увеличению времени контакта воды с фуллеренсодержащей породой, однако, с увеличением экспозиции ожидается и рост концентраций тяжелых металлов в получаемых путем простого настаивания растворах C_{60} из-за их выхода в воду, что предполагает временные ограничения контакта воды с шунгитом.

Загрязнение водной среды металлами, особенно тяжелыми, вносит грубые изменения в естественный фон содержания химических веществ в ней, и таким образом ухудшает текущую ситуацию по здоровью, с одной стороны, и способствует формированию новой патологии – с другой.

Тяжелые металлы – это элементы с массой атома больше 50 единиц. Принято считать, что они обладают только токсическими эффектами в отношении биологических объектов, однако, хорошо известна значимость многих из них для нормального функционирования клеток и тканей организма человека, а также их важная роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе и болезней органов дыхания. Так, Cu, Zn, Fe и Mn являются кофакторами ферментов антирадикальной системы организма человека и животных, при недостатке Zn, Cu и Li наблюдаются иммунодефицитные состояния,

кроме того, Li оказывает положительное влияние на реологические свойства крови, что влияет на исход острых воспалительных процессов в легочной ткани [246–265]. Действительно, анализ зависимости исходов пневмонии от состояния капиллярного кровотока показал, что у больных со сниженной микроциркуляцией, достоверно (в 34,6%) наблюдалось развитие хронического бронхита, в то время как при нормальном кровотоке только в 13,3% [266–272].

При искусственно вызываемых медьдефицитных состояниях у млекопитающих наблюдалось развитие первичной эмфиземы легких (ХОБЛ) в результате резкого уменьшения в них эластина за счет инактивации лизиноксидазы, депрессии супероксиддисмутазы и связанной с ней интенсификацией ПОЛ, ведущей к деструкции α_1 -антипротеазного ингибитора и активации протеолиза [273–277].

Следует отметить, что воздействия некоторых металлов, не относящихся к незаменимым элементам (серебро, золото), при попадании в организм не изучены. Все это делает неоднозначным решение вопроса о коррекции содержания металлов в питьевой воде в рамках их диапазона норм, т. е. следует ли стремиться к их нижним или верхним границам.

Наиболее токсичны из тяжелых металлов Cr, Pb, Mo, Cd, Ta. Польские ученые Z. Zukovska-Wieszcek, D. Novacowski в 1982 г. провели ранжирование тяжелых металлов по потенциалу загрязнения на 4 группы. К группе с очень высоким потенциалом загрязнения отнесены Hg, Cd, Pb, Cu, Ta, Cr, а Su, Au, As и Li вошли в группу со средним потенциалом. Из первой группы 4 металла (Pb, Cd, Cr и Hg) образуют наиболее токсические соединения [278–294].

В рамках целевой программы «Обеспечение населения России качественной питьевой водой» (постановление Правительства РФ № 292 от 06.03.1998 г.) разработан комплекс мероприятий по ее реализации. Одним из вариантов достижения поставленной цели стала разработка промышленных и бытовых сорбционных фильтров для очистки воды. К преимуществам сорбционного метода

относятся возможность удаления загрязнений чрезвычайно широкой природы практически до любой остаточной концентрации независимо от их химической устойчивости, отсутствие вторичных загрязнений и управляемость процессом. Под сорбционной очисткой воды обычно понимают сорбцию (концентрирование) веществ на поверхности или в объеме пор твердого материала [295].

До последнего времени использовались фильтры, где в качестве адсорбента использовался активированный уголь. Однако, как было выяснено, применение таких фильтров представляет опасность, так как при прохождении воды через активированный уголь последний в небольших количествах вымывается (эффект пыления) и при кипячении вступает во взаимодействие с хлором, что в свою очередь приводит к образованию диоксина, агента токсически действующего на генетический материал клеток. Более того, данный вариант фильтров опасен в биологическом плане из-за того, что уголь представляет собой благоприятную среду для размножения ряда патогенных для организма человека микроорганизмов. Эти обстоятельства заставили сделать выбор в пользу шунгитов, которые являются хорошими адсорбентами и лишены вышеуказанных побочных эффектов, кроме того, в процессе прохождения воды через шунгит, последняя структурируется и насыщается фуллеренами, наночастицами с широким спектром биологической активности. Вымывание фуллеренов из шунгитовой породы, как было установлено в исследованиях, прямо зависит от площади (фракции шунгита) и времени контакта породы с водой и составляет 0,1 мг/л/сут.

Анализ водопроводной воды (табл. 11, 12), прошедшей через шунгитовый фильтр, показал, что он хорошо очищает ее от тяжелых металлов (Cd, Pb и Co) с удалением, в том числе Mn, Cu и Zn, играющих важную роль в патогенезе БОД, и при этом происходит насыщение воды Si, K, S, Ca и Mg. Использование в течение 3–4 месяцев воды, прошедшей через шунгитовый фильтр и обогащенной указанными биоэлементами, положительно коррелировало с редукцией клиники бронхиальной астмы и аллергодерматозов у данных контингентов пациентов [4].

Таблица 11

Показатели качества и кондиционирования водопроводной воды с помощью бытового шунгитового фильтра

Компонент	Исходная водопроводная вода, мг/л	Очищенная вода, мг/л
Кремний	< 0,1	1,3
Алюминий	0,4	< 0,005
Железо	0,58	< 0,001
Марганец	0,04	< 0,001
Медь	0,005	< 0,001
Кадмий	0,0008	< 0,0001
Цинк	0,2	< 0,001
Кобальт	0,01	< 0,001
Кальций	10	20
Магний	2,1	3,6

Таблица 12

Динамика вымываемости биогенных элементов в воду из загрузки фильтра (шунгитового) бытового «садоводческого»

Компонент	Норматив (мг/л)	Содержание в фильтрате (мг/л)					Контроль (водопроводная вода)
		Исходное	через 1 мес.	через 2 мес.	через 3 мес.	через 4 мес.	
Si	10,0	7,0	7,2	6,3	5,2	5,0	1,0
K	50,0	7,5	6,0	3,5	1,4	1,2	0,5–1,6
Na	200,0	40,0	32,6	25,0	11,0	10,0	9,0
S	500,0 (по SO ₄)	250	250	250	190	180	120
Ca	30,0	20,0	20,0	18,5	18,5	18,0	10,0

Известно, что в лечебной практике у пациентов с бронхолегочной патологией нередко применяются шунгитовые 1–5 суточные настои, как ингаляционно, так и *per os*. Однако, преследуя цель получения более высоких концентраций фуллеренов в растворе, не учитывается вымывание из породы ряда тяжелых металлов, что создает опасность токсических эффектов их высоких концентраций, с другой стороны, некоторые металлы, диффундирующие в раствор в пределах ПДК, важны в патогенетическом лечении пациентов с болезнями органов дыхания.

Авторами выполнена работа по уточнению времени безопасного настаивания дистиллированной воды на шунгите (табл. 13; 300 г шунгита /3000 мл H₂O) с точки зрения вымывания металлов из фуллеренсодержащей породы.

Таблица 13

Химический состав шунгита, используемого в качестве сорбента [295]

№	Компоненты	Символ	Содержание, масс. %
1	Оксид алюминия	Al ₂ O ₃	4,05
2	Оксид железа	Fe ₂ O ₃	1,01
3	Оксид железа	FeO	0,54
4	Оксид калия	K ₂ O	1,23
5	Оксид кальция	CaO	0,12
6	Оксид кремния	SiO ₂	56,46
7	Оксид магния	MgO	0,56
8	Оксид марганца	MnO	0,12
9	Оксид натрия	Na ₂ O	0,36
10	Оксид титана	TiO ₂	0,24
11	Оксид фосфора	P ₂ O ₅	0,05
12	Барий	Ba	0,32
13	Бор	B	0,004
14	Ванадий	V	0,015
15	Кобальт	Co	0,00024
16	Медь	Cu	0,0037
17	Молибден	Mo	0,0011
18	Мышьяк	As	0,00025
19	Никель	Ni	0,0085
20	Свинец	Pb	0,0023
21	Сера	S	0,57
22	Стронций	Sr	0,001
23	Углерод	C	26,26
24	Хром	Cr	0,0078
25	Цинк	Zn	0,0067
26	Влажность	H ₂ O'	0,75
27	Влажность	H ₂ O*	1,40
28	Потери при прокаливании	ППП	32,71

Исследование выполнено на базе комплексной испытательной аналитической лаборатории ООО «Белгородгеология». В качестве методов анализа были применены: эмиссионная спектрометрия на

аппарате СТЭ-1, титриметрический и спектрофотометрический методы на приборе СФ-18. Спектральный анализ шунгита был выполнен на базе нанолaborатории БелГУ. Спектр характеристического рентгеновского излучения регистрировался с помощью энергодисперсного анализатора фирмы EDAX (рис. 10, табл. 14). Шунгит представлял собой сильно агломерированный порошок. Величина агломератов составляла от долей микрона до нескольких десятков микрон. Размер частиц шунгита был менее 50 нм (фото 13, 14).

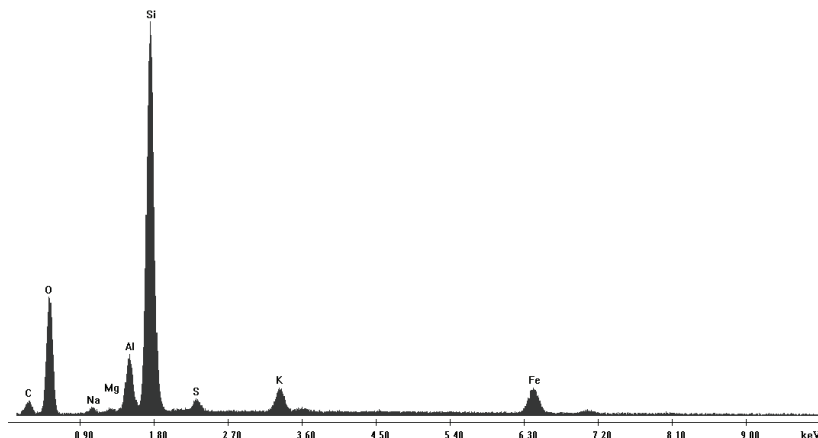


Рис. 10. Спектральный анализ шунгита

Таблица 14

Весовое и атомное соотношение химических элементов в шунгите

Элемент	Весовое соотношение, %	Атомное соотношение, %
C	21,04	31,55
O	39,83	44,83
Na	0,78	0,61
Mg	0,33	0,24
Al	4,14	2,76
Si	26,91	17,25
S (Mo)	1,04	0,58
K	1,90	0,87
Fe	4,04	1,30
Всего	100	100

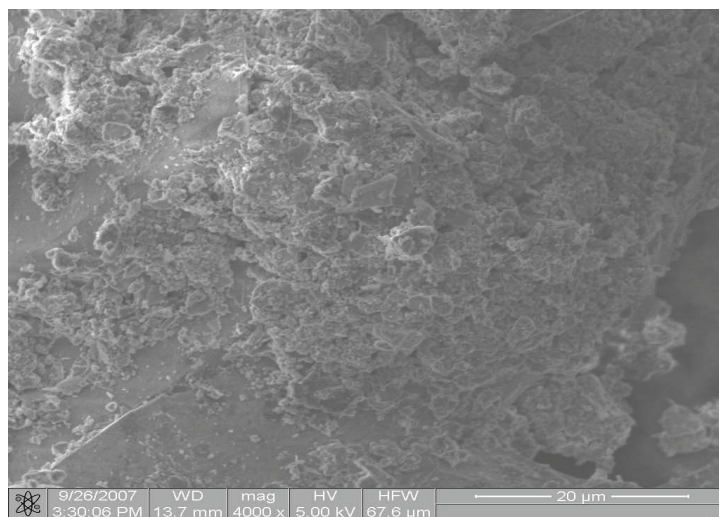
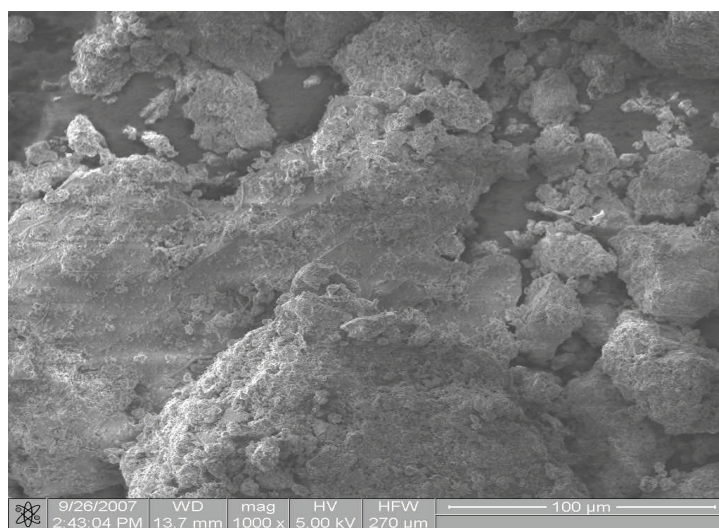


Фото 13. Шунгит представлен агломератами порошка с размером частиц менее 100 мкм

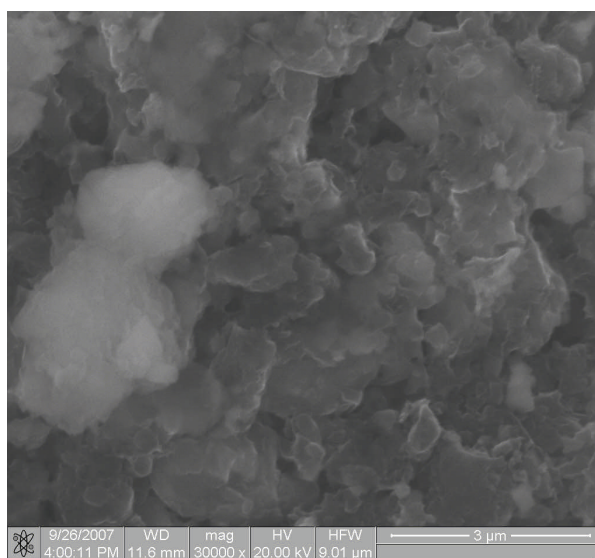
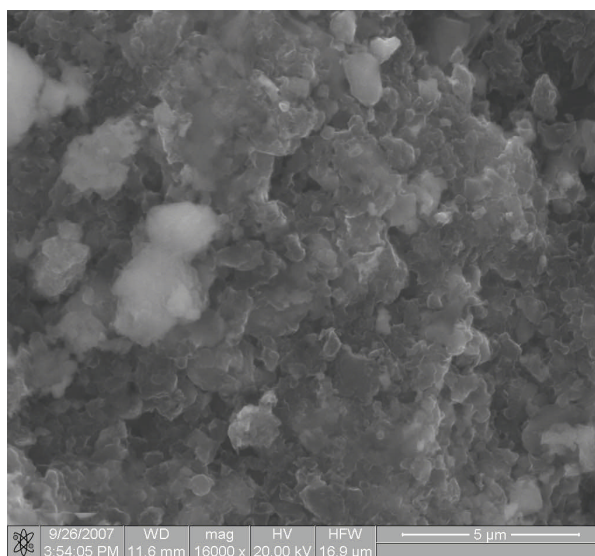


Фото 14. Шунгит представлен агломератами порошка с размером частиц менее 10 мкм

Установлено, что такие химические агенты (табл. 15), как: Ni, V, W, Zr, Nb, Sb, Bi, Co, B, Zn, As, Ge, Be, Se, La, J, P и Li не вымывались из шунгита. Fe (0,0022–0,09/0,3 мг/л), Mn (0,0007–0,0021/0,1 мг/л), Cu (0,0007–0,0016/1,0 мг/л), Ag (0,000004–0,00001/0,00005 мг/л), Ti (0,002–0,06/0,1 мг/л) и Cd (0,0007–0,0012/0,001 мг/л) вымывались из породы пропорционально времени настаивания, однако, если к пятым суткам концентрации Fe,

Таблица 15

Вымывание химических веществ (макро- и микроэлементов) из шунгитовой породы в зависимости от времени настаивания (мг/л)

Ком- по- нент	Исход- ная во- допро- водн. вода мг/л	Очи- щенная вода мг/л	1 сут. раствор мг/л	2-х сут. раствор мг/л	3-х сут. раствор мг/лмг/ л	4-х сут. раствор мг/л	5 сут. раствор мг/л	Норма- тив мг/л
Na	40,0	32,6	–	–	–	–	199,5	200,0
K	7,5	1,2	–	–	–	–	3,36	50,0
Ca	10,0	20,0	–	–	–	–	0,5	30,0
Mg	2,1	3,6	–	–	–	–	0,11	50,0
Fe	0,58*	< 0,001	0,0022	0,0017	0,0023	0,008	0,09	< 0,3
Mn	0,04	< 0,001	0,0021	0,0007	0,0014	0,0021	0,0021	< 0,1
Co	0,01	< 0,001	нет	нет	нет	нет	нет	0,1
Cu	0,005	< 0,001	0,0007	0,0004	0,0005	0,0005	0,0016	< 1,0
Pb	0,0052	< 0,001	0,002	0,001	нет	нет	нет	< 0,01
Zn	0,2	< 0,001	нет	нет	нет	нет	нет	5,0
Cd	0,0008	< 0,0001	0,0007	0,0004	0,0005	0,0005	0,0012*	0,001
Ti	–	–	0,002	0,025	0,015	0,026	0,06	0,1
Cr	–	–	0,05*	0,03*	нет	нет	нет	0,02
Sr	–	–	0,02	нет	нет	нет	нет	0,05
Ba	–	–	0,07	0,01	нет	нет	нет	0,1
B	–	–	нет	нет	нет	нет	нет	0,5
Ag	–	–	0,000004	0,000004	0,00005	0,000005	0,00001	0,00005
Mo	–	–	0,035	0,022	0,025	0,016	0,016	0,07

Примечание. * Различия по сравнению с допустимыми гигиеническими нормами для питьевой воды.

Mn, Ti, Cu и Ag не превышали их допустимые нормы для питьевой воды, то содержание Cd – наоборот. Напротив, концентрации Pb (0,002–0/0,01 мг/л), Cr (0,05–0/0,02 мг/л), Sr (0,02–0/0,05 мг/л), Ba (0,07–0/0,1 мг/л) и Mo (0,035–0,016/ мг/л) в течение времени снижались, что связано с выпадением их в осадок. При этом следует отметить, что содержание Cr в первые двое суток превышало допустимые для него концентрации в питьевой воде. Уровни Na (199,9/200,0 мг/л), K (3,36/50,0 мг/л), Ca (0,5/30 мг/л) и Mg (0,11/50 мг/л) к пятым суткам не выходили за рамки установленных для них норм содержания в питьевой воде. К пятым суткам pH раствора составила – 7,3 (норма 6,5–8,5), а жесткость – 0,04 (норма 1,5–7 мг-экв/л).

С учетом полученных данных о динамике вымывания химических элементов из шунгитовой породы при контакте ее с водой (простое настаивание) авторами сделано заключение, что безопасным временем следует считать 72–96 час.

Важно отметить, что разные варианты контакта воды с шунгитовой породой (настаивание/пропускание через шунгитовый фильтр) обуславливают разницу концентраций одних и тех же элементов в получаемых растворах. Так, при настаивании воды на шунгите к пятым суткам содержание Na составило 199,5 мг/л, в то время как при пропускании водопроводной воды через фильтр – только 32,6 мг/л, а K – 3,36/1,2 мг/л. Напротив, к пятым суткам концентрация Ca при настаивании была на уровне 0,5 мг/л, а при пропускании воды через фильтр – 20 мг/л, Mg – 0,11/3,6 мг/л, соответственно. Таким образом, в одном случае вынос ряда элементов из породы происходит лучше при прохождении через нее воды (фильтрация), а в другом – при длительном контакте (настаивание).

2.2.3. Обоснование неспецифических лечебных свойств немодифицированных гидратированных фуллеренов (местные эффекты)

В классической медицине долгое время использование препаратов в сверхмалых дозах (СМД, гомеопатических или 10^{-12} М и ниже) не имело строгих научных доказательств. Прежде всего это

было связано с ранее неизвестными сложными дозовыми зависимостями действий лекарств, с наличием у них «мертвых зон», т. е. диапазона концентраций веществ, при которых эффекты не регистрировались. Результаты, получаемые в пределах доз до начала «мертвой зоны», не побуждали исследователей уменьшать дозу далее и не давали повода ожидать появления эффектов. Однако в 1983 г. сотрудники Института биохимической физики РАН вместе с коллегами из Института психологии РАН, изучая влияние антиоксидантов на электрическую активность изолированного нейрона виноградной улитки, получили весьма неожиданный результат. Первоначальная доза препарата (10^{-3} М) была не только активной для нейрона, но и довольно токсичной, поэтому пришлось перейти на менее концентрированный раствор. Доза на четыре порядка ниже первоначальной оказалась менее токсичной, но более эффективной. Дальнейшее уменьшение концентрации привело к росту эффекта, он достигал максимума при 10^{-15} М, затем (при 10^{-17} М) снижался до уровня, практически совпадающего с контрольными результатами [296].

Обнаруженный эффект изучали при использовании широкого спектра воздействующих факторов: противоопухолевых и антиметастатических агентов, радиозащитных препаратов, ингибиторов и стимуляторов роста растений, нейротропных препаратов разных классов, гормонов, адаптогенов, иммуномодуляторов, детоксикантов, антиоксидантов, а также ионизирующего, неионизирующего излучений и других. Полученные различными научно-исследовательскими группами результаты позволили сделать вывод, что в проявлениях влияния на клеточный метаболизм СМД биологически активных веществ (БАВ) и физические факторы низкой интенсивности обнаруживают много общих особенностей, которые касаются как их дозовых зависимостей, так и показателей биологической активности.

К числу характерных для эффектов СМД свойств относят:

– немонотонную, полимодальную зависимость «доза–эффект». В большинстве случаев максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз, разделенных между собой так называемой «мертвой зоной»;

– изменение чувствительности (как правило, увеличение) био-объекта к действию разнообразных агентов как эндогенных, так и экзогенных;

– проявление кинетических парадоксов, а именно, возможность улавливать клетками эффект СМД биологически активных веществ, когда в организме имеются те же (или подобные) вещества в концентрациях на несколько порядков выше, а также влияние на рецепторы веществ в дозах, более низких, чем константы диссоциации комплекса лиганд–рецептор;

– зависимость «знака» эффекта от начальных характеристик объекта;

– «расслоение» свойств биологически активного вещества по мере уменьшения его концентрации, при этом еще сохраняется активность, но исчезают побочные эффекты;

– для физических факторов усиление эффекта с понижением их интенсивности в определенных интервалах мощности и доз [296].

Для понимания влияния СМД препаратов на биологические объекты, в первую очередь, с кинетической точки зрения нужно объяснить возможность реакций столь малого количества молекул со своими мишенями. При концентрации 10^{-15} М и ниже перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа, и в определенной степени теряется смысл понятия «концентрация», а при содержании вещества в растворе 10^{-20} М и ниже нередко говорят о таких растворах как о «мнимых». На сегодняшний день существует ряд гипотез, пытающихся объяснить характерологические особенности действия СМД БАВ.

Так, механизм СМД пытаются связать с взаимодействием активного и аллостерического центров в молекуле фермента, когда при введении низких доз препарата его молекулы преимущественно связываются с высокоэффективным центром, а при увеличении дозы в реакцию вступает второй ферментный центр. Другое объяснение базируется на «моменте первого достижения», когда биологическая система может реагировать на первые, наиболее быстрые единичные молекулы, а не на их стационарные концентрации. Кроме того, эффекты СМД связывают не с концентрациями, а с их

градиентами в пространстве и времени. Тем не менее, аномальная дозовая зависимость эффектов в области сверхнизких концентраций БАВ зарегистрирована на уровне ответа не только на клетки, ткани, органы или целостный организм (системные эффекты), но и на отдельные биомакромолекулы, что ставит под сомнение данные гипотезы.

Л. А. Блюменфельд в 1993 г. высказал идею о параметрическом резонансе как о возможном механизме действия сверхнизких концентраций БАВ на клеточном и субклеточном уровнях. Он полагал, что параметрический резонанс возникает при совпадении временных параметров запускаемых БАВ внутриклеточных процессов и характерного времени подхода вещества к мишени. В результате связывания БАВ с соответствующими мишенями ферменты (или рецепторы) переходят в конформационно-неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает максимальную активность и эффективность биоэффекта БАВ [382–384].

В настоящее время охарактеризована схема усиления сигнала и сформулировано представление об основных системах, необходимых для реализации эффекта БАВ в СМД. К таким системам относятся:

- а) каскадные системы, амплифицирующие сигнал;
- б) собирательные, конвергентные системы;
- в) накопители и транспортеры сигнальных молекул;
- г) супераффинные рецепторы.

При введении БАВ в СМД в организм животного, клеточную культуру или модельную систему, содержащую суспензию мембран, отмечается изменение структурных характеристик мембран. Изменения структуры мембран могут приводить к изменению функционально-метаболического состояния клетки. Наличие же полимодального характера клеточного ответа можно объяснить сменой механизма действия БАВ в том или ином концентрационном интервале на структуру цитоплазматической и внутриклеточных мембран при взаимодействии молекул БАВ в СМД с белком-рецептором, когда отношение числа молекул действующего

вещества к числу молекул белка-рецептора приблизительно равно $1 : (10^6 - 10^9)$ [385].

Результаты исследований молекулярных эффектов природных антиоксидантов и других БАВ в СМД не могут быть объяснены с позиции классической биохимии. Соотношение лиганд–фермент, равное в среднем одна молекула лиганда на 10^4 – 10^9 молекул фермента, исключает объяснение природы эффекта СМД за счет образования комплекса лиганд–фермент. Биохимические механизмы усиления ответной реакции (например, через системы регуляции циклическими нуклеотидами, а также через фосфатидилинозитольный цикл), применимые к эффектам на клеточном уровне, не могут быть использованы для объяснения эффектов в модельных неклеточных системах. Важным посредником-переносчиком слабых воздействий на биосистемы может являться вода. Динамичная модель бифуркатных водородных связей в кластерах слабых водных растворов открывает путь к пониманию дальнего действия. Окружая молекулу биологически активного вещества, клатраты воды «запечатлевают» ее структуру, и эти отпечатки живут достаточно долго. По-видимому, вода представляет собой единую структуру. Растворение в ней тех или иных веществ приводит к появлению в этой структуре определенных «дефектов», которые способны к длительному существованию и переходам при последующих разбавлениях вплоть до состояния, когда уже отсутствует само вещество. Важное значение при реализации биологических эффектов БАВ в СМД может принадлежать гидратации белковых молекул и нарушению водно-белковых взаимодействий под влиянием тех или иных растворенных веществ. Многие парадоксы СМД, о которых здесь говорилось, весьма логично разрешаются на основе представлений об изменении структуры воды. Например, поддается объяснению тот факт, что знак и направление эффекта зависят в ряде случаев от начальных свойств биообъекта. Если у фермента высокая активность, она снижается, и наоборот. Но самое поразительное, что уровень, до которого она изменяется, один и тот же. Это связано с тем, что в растворе БАВ структура воды изменяет структуру белка одинаковым образом.

Также перестает быть парадоксом эффект воздействия на биоминералы веществ, когда их концентрации на несколько порядков ниже константы диссоциации лиганд–рецептор комплекса или концентрации самого белка [296]. Вероятно, новые возможности в объяснении эффектов БАВ в СМД с точки зрения влияния структуры воды, откроются при изучении действия веществ, близких по структуре и проявляющих одинаковую активность в дозах 10^{-5} – 10^{-4} М, но различающихся тем, что одни из них вызывают эффекты, а другие – нет. Кроме того, заметную роль в реализации БАВ в СМД могут играть мембранозависимые молекулярные системы внутриклеточной сигнальной трансдукции, в частности, фосфолипазы A_2 и C , рецепторные G-белки, протеинкиназы и протеинфосфатазы [386–390].

По своему химическому составу любой живой организм, любая его ткань более чем на 90% состоит из молекул воды, т. е. вода представляет собой основную химическую субстанцию живых систем. По образному выражению лауреата Нобелевской премии А. Сент-Дьердьи: «Вода не только *mater* (мать), но также и *matrix* (матрица) жизни, и биология... не преуспела до сих пор в понимании наиболее основных функций из-за того, что она концентрировала свое внимание только на веществе в виде частиц, отделяя их от двух матриц – воды и электромагнитного поля». Водная среда обуславливает возрастание энтропии при любой реакции биологического синтеза – упорядоченность создаваемой биологической макромолекулы компенсируется деструктурированием окружающей воды. Восстановление нормальной структуры воды, окружающей различные биологические молекулы, протекает с расходом энергии [297–299].

Что такое структурированная вода? Если излагать кратко, утрируя и упрощая модели протекания реальных химических реакций, то структурированность воды можно описать следующим образом: общеизвестная формула H_2O говорит о том, что молекула воды состоит из одного атома кислорода и двух атомов водорода. Рассмотрим, каким образом образуется такая молекула (рис. 11). Атом водорода: положительно заряженное ядро и вращающийся на орбите

электрон. Атом кислорода: положительно заряженное ядро, вокруг которого на трех орбитах вращаются 8 электронов. Но последняя орбита «недостроена» – готова принять 2 электрона от других элементов. Эти электроны кислород перетягивает от двух атомов водорода (по одному от каждого). Таким образом, устанавливается связь между атомом кислорода и двумя атомами водорода. В результате получается молекула H_2O .

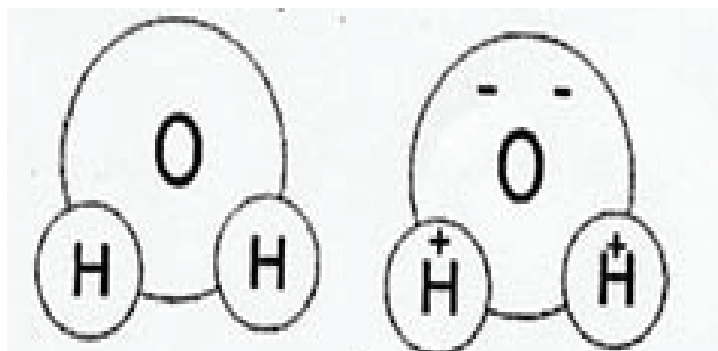


Рис. 11. H_2O (молекула воды) [298]

Атомы водорода отдают электроны атому кислорода. При этом от атомов водорода остаются только ядра, несущие, как было отмечено выше, положительный заряд («+»), а у кислорода, после принятия электронов, получается их избыток (два «-»).

В результате в полученной молекуле – четыре центра образования новых связей, т. е. четыре «островка», которые могут установить новые (водородные) связи с другими молекулами – два положительных и два отрицательных. Разумеется, связи будут установлены островками с противоположными знаками.

На рис. 12 рассмотренная нами молекула (в центре) установила четыре водородные связи с четырьмя другими молекулами. У каждой из этих четырех молекул по три свободных «заряженных» центра – два отрицательных и один положительный, т. е. 12 (4×3) центров образования связей. Указанные 12 центров могут присоединить еще 12 молекул воды (рис. 13).

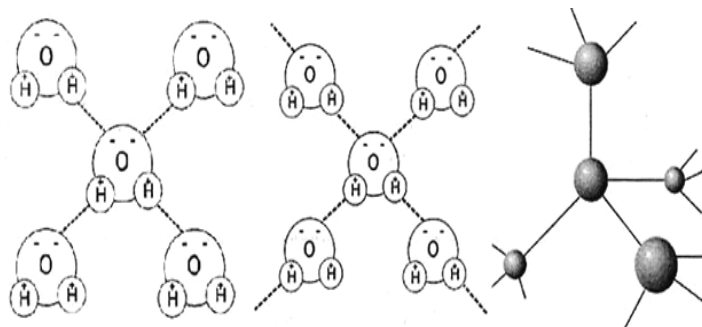


Рис. 12. Образование водородных связей между пятью молекулами воды [298]

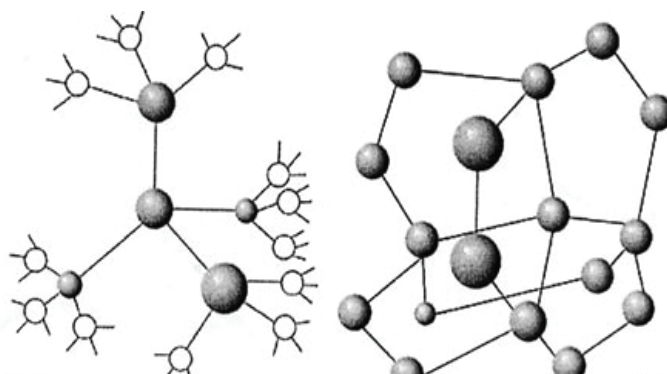


Рис. 13. Образование водородных связей между семнадцатью молекулами воды [298]

Вероятность дальнейших новообразований резко падает и составляет уже настолько малую величину, что усложнения данной конструкции, без привлечения дополнительных факторов, просто не предвидится. Однако в случае появления такой фигуры значительно увеличивается вероятность «схлопывания» ее в полностью достроенную фигуру (рис. 14). Изложенное выше показывает принцип построения из единичных молекул H_2O сложных ассоциатов (кластеров) молекул. Именно такая вода, состоящая из кластеров, называется структурированной водой.

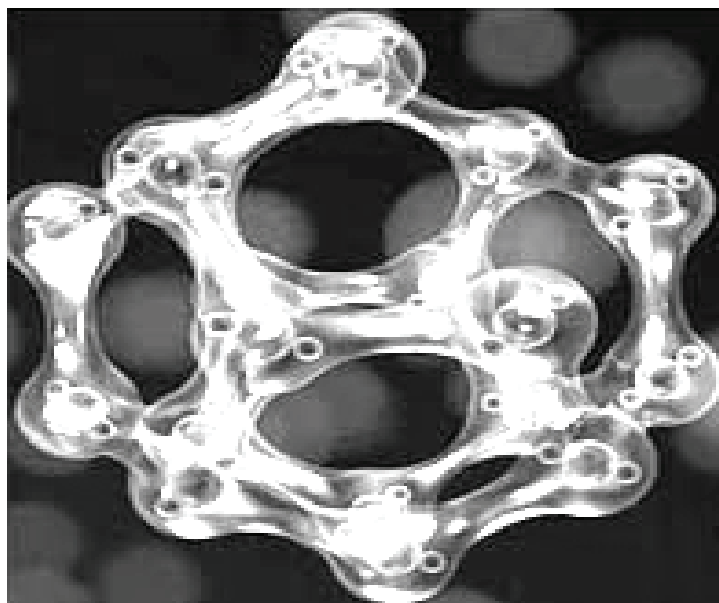


Рис. 14. Водный кластер (компьютерное моделирование) [305]

Образование кластерной воды наблюдается при таянии льда или взаимодействии биологических молекул с водой, что сопровождается структурированием последней в ближайшем окружении белков и нуклеиновых кислот. Давно обнаружено упорядочивающее влияние молекулы ДНК на воду, и, кроме того, показано, что спираль ДНК идеально вписывается в решетку рыхлых льдоподобных кластеров. Есть основания предполагать, что система «биомакромолекула – кластер» наиболее оптимальна для функционирования, когда в наибольшей степени нивелируются деструктурирующие эффекты теплового движения на биосистемы молекулярного уровня. Так, основным источником спонтанных повреждений ДНК являются тепловые флуктуации. Частота тепловых разрывов ДНК должна была бы быть значительно выше, чем реальная частота спонтанных мутаций при 37 °С. С учетом всего сказанного создается непротиворечивое впечатление, что вода с различной

кластерной структурой должна обладать различной физиологической активностью, и для обеспечения оптимальности биологических функций предпочтительнее смещение равновесия в сторону большего кластерообразования [298]. Существуют и другие примеры структурированной воды, в частности, к ней относятся природные минеральные негазированные воды или вода свежесжатых соков.

Особое структурно-функциональное состояние «живой воды» обеспечивается ее взаимодействием с биополимерными структурами, на что давно указывали Д. Н. Насонов, А. С. Трошин, Г. Линг, А. Сцент-Дьерди. Дж. Поллак в 2003 г. обнаружил, что у гидрофильных поверхностей формируется слой пограничной воды, толщиной в десятки и сотни микрон. Свойства воды в нем столь отличны от объемной воды, что пограничная вода должна считаться особой агрегатной фазой жидкой воды. Одна из важнейших ее особенностей – подвижное (возбужденное) состояние электронов, благодаря чему вода обладает электроно-донорными свойствами. Пограничная вода может выступать в роли эффективного восстановителя при наличии адекватного акцептора электронов, а окислительно-восстановительный процесс может служить источником свободной энергии для выполнения той или иной полезной работы.

Естественным акцептором электронов в воде является присутствующий в ней кислород. При наличии сравнительно небольшой энергии активации возможно полное восстановление кислорода электронами, принадлежащими пограничной воде. Формально суммарное уравнение можно записать как:



Столь необычная реакция превращения воды обратно в воду служит источником энергии, так как молекулы воды в левой части уравнения находятся в возбужденном, а в правой – в основном состоянии. Освобождающаяся энергия – это структурная энергия, согласно определению структурной энергии, данному Эрвином Бауэром в 1934 г. Часть полученной свободной энергии может быть направлена на активацию присутствующих в объемной воде других молекул, например CO_2 и N_2 , на инициацию реакций, при

которых образуются органические молекулы и кластеры, формирующие новые домены пограничной воды. Часть энергии может идти на восстановление той пограничной воды, потенциал которой снизился за счет утраты электронов.

Данная система и протекающие в ней процессы отвечают всем трем принципам теоретической биологии Бауэра – принципу устойчивого неравновесия, работы системных сил и увеличения внешней работы, из которых следуют все известные жизненные проявления, включая способность живых систем реагировать на факторы сверхнизкой интенсивности [299, 300].

Целебное действие свежей структурированной природной воды заключается в замене клеточной воды с частично разрушенной структурой на индивидуально структурированную воду, что увеличивает время жизни и эффективность работы абсолютно всех клеток человека. Также оно проявляется в благоприятном комплексном воздействии на весь организм в целом, что позволяет организму самому гасить внутренние очаги патологий. Интересным является тот факт, что получение кластерной воды может осуществляться искусственным образом за счет контакта с различными наночастицами, в том числе фуллеренами.

Так, фуллерены C_{60} , растворенные в органическом растворителе (например в бензоле), добавляются в воду и обрабатываются ультразвуком (метод разработан Г. В. Андриевским и соавт. в 1994 г.) до получения равномерного слабоопалесцирующего на свету прозрачного раствора светлого оранжево-коричневого цвета (возможна темная вишнево-красная окраска, в зависимости от концентрации, фото 15) [301]. Затем раствор центрифугируют, фильтруют, концентрируют, очищают хроматографией с получением водных растворов фуллеренов с концентрацией до 4 мг/мл (5,5 мМ).

При обработке ультразвуком происходит мгновенное замещение сольватной оболочки органического растворителя на сферическую гидратную [301, 302]. Коллоидный раствор гидратированных фуллеренов стабилен. Образовавшийся вокруг фуллерена первый слой воды способен сильно влиять на соседствующую объемную воду и упорядочивать ее структуру в особый сферический кластер

[301]. С использованием широкого набора физико-химических методов Г. В. Андриевским с соавт. были получены данные, на основании которых авторы пришли к выводу, что основным механизмом стабилизации фуллеренов в водных растворах является образование супрамолекулярного комплекса типа $C_{60}@ \{H_2O\}_n$. В данном комплексе молекула фуллерена окружена сферическими слоями взаимодействующих друг с другом молекул воды [301]. В созданной модели первый слой воды содержит 20–24 молекулы H_2O , которые прочно удерживаются у поверхности C_{60} донорно-акцепторными взаимодействиями между неспаренными электронами атомов кислорода молекул воды (донор) и атомами углерода молекулы фуллерена (акцептор). Очевидно, что супрамолекулярные комплексы $C_{60}@ \{H_2O\}_n$ могут ассоциировать друг с другом в водных растворах, и по данным просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ), может образовываться широкий набор сферических кластеров $(C_{60}@ \{H_2O\}_n)_m$.



Фото 15. Флаконы с концентрированным и разбавленным растворами фуллеренов C_{60} в воде

На наличие донорно-акцепторного взаимодействия между водной оболочкой и молекулой C_{60} указывают особенности спектра поглощения в видимой области водных растворов фуллеренов, полученных по методу Г. В. Андриевского. На рис. 15 представлены

спектры поглощения раствора C_{60} в гексане, гидрозоля молекул C_{60} , полученного путем окисления аниона C_{60} кислородом в тетрагидрофуран-водных растворах, обозначенного ChH, и водного раствора фуллеренов, полученного по методу Г. В. Андриевского (C_{60} FWS) [303]. При сравнении данных спектров видно, что в спектре FWS есть пики при 450 нм и 600 нм, указывающие на наличие донорно-акцепторного поглощения гидрозоля фуллеренов в воде, а в правом верхнем углу раствора фуллеренов C_{60} в гексане.

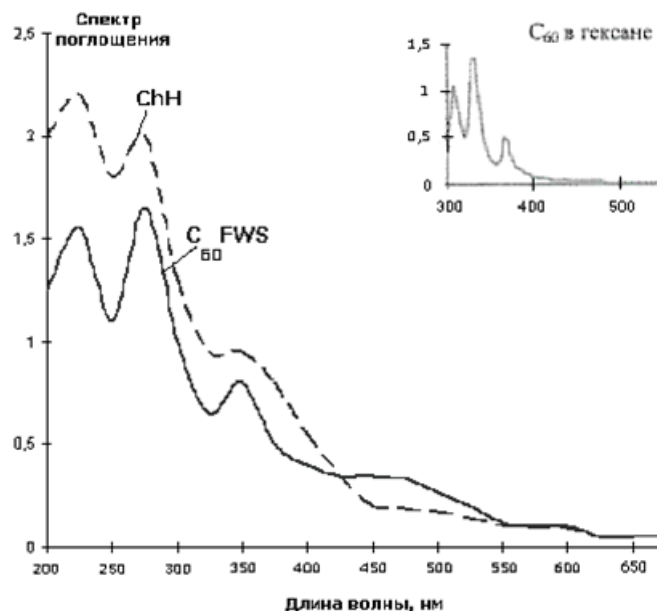


Рис. 15. Спектры поглощения раствора FWS в ультрафиолете и видимой области спектра [303]. Для сравнения пунктиром приведен спектр взаимодействия между водной оболочкой и поверхностью фуллерена, т. е. каждый фуллерен окружен гидратной оболочкой

Другими словами, происходит «схлопывание» объемной воды вокруг сферической молекулы C_{60} с образованием прочной водной сетки. Теперь уже такая вода (24 молекулы) обладает отличными от объемной свойствами (например $T_{пл}$ составляет 2,8 °C) [304].

Фуллерен из такой водной сетки уже практически ничем не извлечь. Например, он не экстрагируется из FWS неполярными органическими растворителями, а его водная оболочка не разрушается даже при нагревании FWS до 100 °С, а также под воздействием многих органических и неорганических соединений. Таким образом, молекулярный раствор C_{60} в воде представляет собой систему упорядоченных кластеров воды, где C_{60} выступает в роли стабилизатора естественных (нативных) сферических водных кластеров.

Английский физик и химик Мартин Чаплин осуществил компьютерное моделирование поведения C_{60} в воде. Согласно его представлениям, вода может формировать квази-сферические структуры – додекаэдры, состоящие из 20 молекул, вокруг которых формируются икосаэдры, состоящие из 60 молекул. C_{60} может замещать додекаэдр в полости икосаэдра, а 20 молекул воды, из которых состоял додекаэдр, идеально подходят для образования ОН... «π» водородных связей с каждым из 20 шестичленных колец фуллерена, располагаясь прямо над таким кольцом. С другой стороны, эти 20 молекул могут быть связаны водородными связями с 60 молекулами внешней икосаэдрической оболочки (рис. 16) [391].

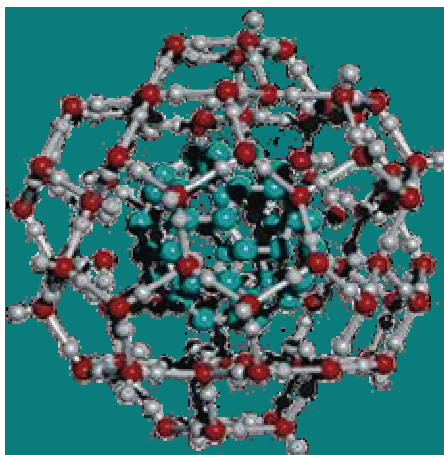


Рис. 16. Компьютерная модель фуллерена с оболочкой из молекул воды. Формула $C_{60}(OH)_6(H_2O)_{80}$ [305]

Растворимость Fn C_{60} можно объяснить тем, что его молекула идеально помещается в икосаэдрический водный кластер, в котором внутренняя полость полностью соответствует по размерам фуллерену C_{60} . При этом, как доказано экспериментально, только 6 ближайших молекул воды активно участвуют в донорно-акцепторных взаимодействиях с молекулой C_{60} , и что приводит к увеличению константы их диссоциации (pK 3,5 вместо pK 7,0, как у обычной воды). Такая организация обеспечивает отрицательно заряженную поверхность кластера, что было подтверждено экспериментально. В такой структуре атомы углерода представляют собой электрон-дефицитные центры и способны взаимодействовать с дополнительными молекулами воды, для которых есть еще место под внешней оболочкой. Повышенная тенденция к ионизации этими связанными с углеродом молекулами воды увеличивает отрицательный заряд на молекуле C_{60} , делая раствор фуллеренов кислым, что было показано Г. В. Андриевским. В концентрированных растворах такие структуры образуют сферические фрактальные кластеры, в которых гидратированные фуллерены объединены друг с другом за счет слияния их водных оболочек, а молекулы самих фуллеренов остаются разделенными прослойками. Компьютерная модель (рис. 17) предсказывает существование таких кластеров, и они действительно наблюдались по данным просвечивающей электронной микроскопии растворов гидратированных фуллеренов. Важно подчеркнуть, что в таких кластерах молекулы C_{60} не контактируют друг с другом непосредственно, а остаются разделенными слоями воды.

Поскольку водно-фуллереновые кластеры отрицательно заряжены, т. е. обладают кислотными свойствами, с понижением pH их тенденция к формированию полиассоциатов увеличивается. На рис. 18 показан график зависимости среднего размера кластеров от pH (слева) и электронно-микроскопические изображения высушенных суспензий C_{60} из растворов с разными значениями pH (справа). Видно, что в диапазоне между pH от 4 до 10 средний размер частиц не меняется, но возрастает при более кислых значениях pH [305].

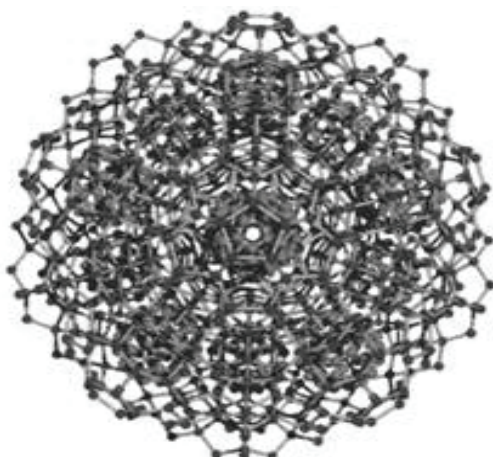


Рис. 17. Компьютерная модель кластера, включающего в себя 12 фуллеренов, объединенных гидратными оболочками [305]

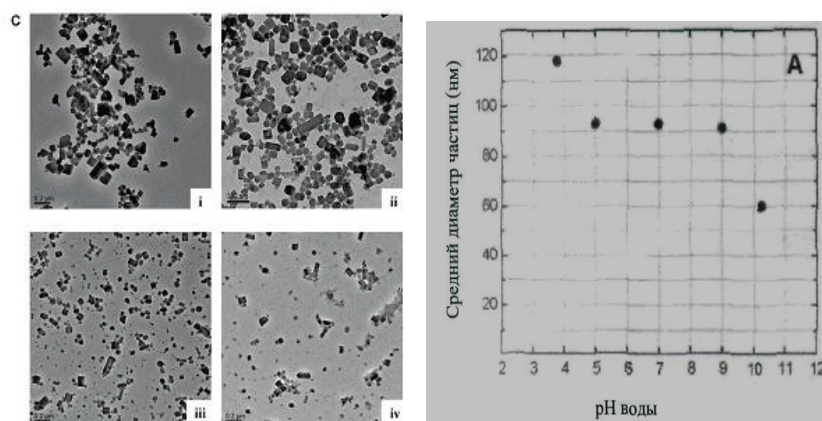


Рис. 18. Среднее значение размера кластера (А) и электроно-микроскопические изображения высушенных растворов C₆₀ (С), полученных при pH 3,75 (i), pH 5 (ii) pH 7 (iii), pH 10,25 (iv) [305]

Фуллереновые кластеры достаточно стабильны при ионных силах до 0,05 I. Из рис. 19 следует, что при ионных силах до 0,01 I размеры кластеров не увеличиваются, по крайней мере,

первые 15 дней, но при 0,05 I они начинают агрегировать. При ионных силах 0,1 I и 0,7 I из раствора выпадают крупные частицы после 72 и 48 ч соответственно [306] .

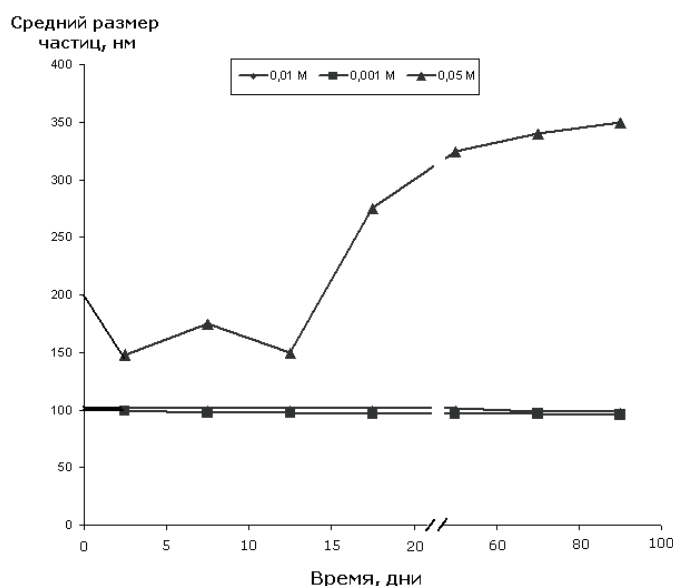


Рис. 19. Агрегация водно-фуллереновых кластеров в зависимости от ионной силы раствора [306]

В настоящее время широко распространено мнение, что в гидратные оболочки входит 1–2 слоя воды, которая так или иначе упорядочена, а уже на расстоянии нескольких нанометров от поверхности вода не отличается по своим свойствам от воды в остальном объеме жидкости. Американский биофизик Джералд Поллак доказал, что вода, гидратирующая гидрофильные, а тем более отрицательно заряженные поверхности, не только существенно отличается по своим свойствам от «обычной» объемной воды, но размеры гидратных оболочек, образуемых такой водой, могут простираться от гидратируемой поверхности на десятки и сотни микрон [307]. В некоторых случаях зона настолько широка, что ее можно наблюдать невооруженным глазом.

Открытие Поллака полностью меняет наши взгляды на свойства гидратной воды. Вода в пограничном слое столь разительно отличается от воды, в него не входящей, что ее можно считать наравне со льдом, обычной жидкой водой и водяным паром, новой аллотропной формой воды. Многие как из высокомолекулярных, так и низкомолекулярных соединений, хорошо растворимых в обычной воде, в пограничную воду практически не проникают. Термография свидетельствует, что температура этой воды достоверно ниже, чем объемной, т. е. молекулы в ней двигаются более упорядоченно. Одним из чрезвычайно важных наблюдений является то, что между пограничной и объемной водой всегда есть разность потенциалов, которая может достигать 150 мкВ, причем пограничная вода заряжена относительно объемной отрицательно. Ее отрицательный заряд обусловлен тем, что вода выталкивает из себя протоны, которые концентрируются в объемной воде вблизи слоя пограничной воды. Между электродами, помещенными в две эти воды, течет хотя и слабый, но не затухающий ток. Это значит, что пограничная вода является источником электронов. Она, в отличие от обычной, объемной воды, обладает характерным спектром поглощения в УФ области в районе 270 нм, что также свидетельствует о прохождении в ней процессов с участием электроно-возбужденных структур [308].

Поллак с соавт. в 2006 г. сообщили о чрезвычайно важном наблюдении – протяженность слоя пограничной воды зависит от освещения, причем спектр действия распространяется от ультрафиолетовой до инфракрасной области. Так, под действием ИК-излучения с $\lambda = 3100$ нм протяженность слоя пограничной воды возросла в 3 раза в сравнении с его толщиной, наблюдаемого при низкоинтенсивном зеленом освещении (рис. 20). При увеличении ширины зоны в момент освещения увеличивается и ток, протекающий между электродами, помещенными в пограничную и объемную воды, т. е. увеличивается емкость этой своеобразной батареи (но не ее потенциал).

Благодаря тому, что в реальных условиях существования жидкой воды поступление энергии извне, по крайней мере, ИК-диапазона, наличествует всегда, пограничная вода может неопределенно долго сосуществовать с контактирующей с ней объемной водой.

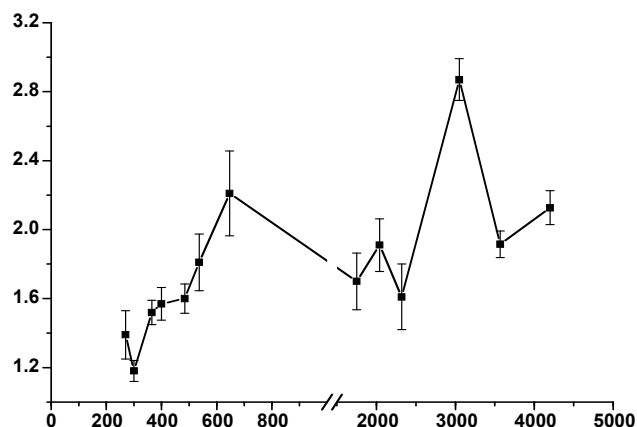
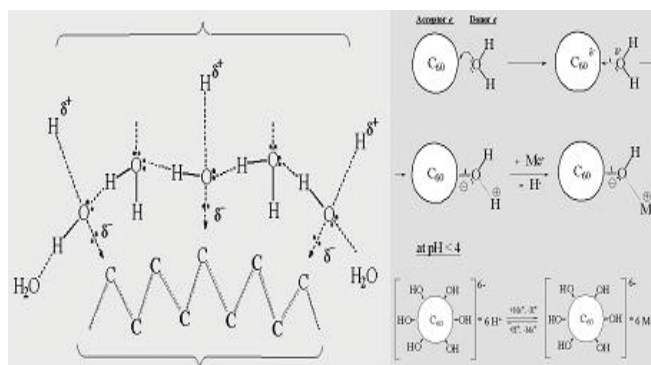


Рис. 20. Зависимость ширины зоны пограничной воды у поверхности гидрофильного полимера «нафион» от длины волны освещающего ее света. Абсцисса – длина волны (нм), ордината – отношение ширины зоны к ее ширине при отсутствии освещения [308]

Исследованные Г. В. Андриевским свойства пограничной воды, компьютерное моделирование воды, окружающей фуллерены, указывают на многие общие черты между пограничной водой Поллака и водой, окружающей фуллерены. Подвижность окружающей фуллерены воды понижена, температура ее замерзания ниже, чем обычной воды. НуFп отрицательно заряжены, при том, что сама молекула C_{60} не является анионом. Как отмечалось выше, фуллерены близки к алкенам, т. е. имеют дефицит электронов, и поэтому они могут оттягивать на себя неподеленную пару электронов от ближайших к ним молекул воды. Исходя из этого, Г. В. Андриевский предложил следующую модель гидратированного фуллерена $C_{60}@{H_2O}_n$ (рис. 21). На данном рисунке представлена предполагаемая модель появления анионных свойств у гидратированных фуллеренов. Молекулы первичного гидратного слоя поляризуются у поверхности фуллерена настолько, что происходит диссоциация их протонов, которые, по мнению Г. В. Андриевского, в диапазоне средних значений рН могут замещаться на катионы, а исходя из

общих свойств пограничных вод, должны покидать зону, которую следует отнести к пограничной воде, но оставаться вблизи нее. Г. В. Андриевский предполагает, что вода в кластере располагается на нескольких уровнях в зависимости от силы связанности с предыдущим слоем. Первый слой – это слой воды, непосредственно прилегающий к поверхности фуллерена, за ним следует слой «переходной» воды, он в несколько раз шире первого, а за ним – слой «свободной» воды, связанной с предыдущим слоем достаточно слабо, но сохраняющий заданную структуру [301, 302].

Следующие слои воды в кластере



Атомы углерода электрон-акцепторной поверхности фуллерена

Рис. 21. Схема взаимодействия молекул воды с поверхностью фуллерена [адаптировано из: 301]

По гипотезе Г. В. Андриевского, именно такой структурой объясняется уникальная антиоксидантная активность НyF_n. Согласно его модели, однотипные свободные радикалы адсорбируются и концентрируются в одном упорядоченном слое гидратной оболочки. Там высока вероятность взаимной рекомбинации (диспропорционирования) свободных радикалов с последующим образованием нейтральных молекул, как показано на рис. 22. Из приведенной схемы следует, что такая водно-фуллереновая система является одновременно и матрицей для синтеза и наработки более сложных

молекул из простейших, и своеобразным «протектором» от радикального распада тех молекул, которые синтезировались в ее присутствии [301, 309].

Вероятная схема процесса абсорбции, концентрирования и рекомбинации свободных радикалов (СР) под влиянием упорядоченных водных структур, сформировавшихся вокруг гидратированного C_{60} фуллерена (НуFn)

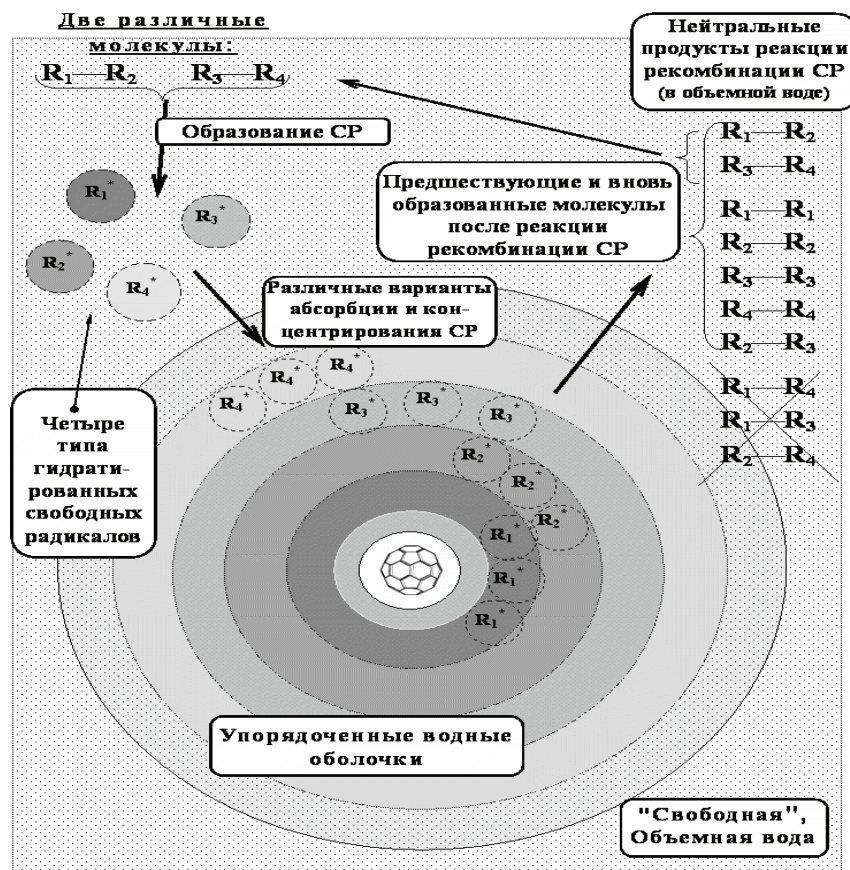
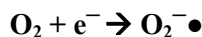


Рис. 22. Механизм антиоксидантного действия НуFn [адаптировано из: 301]

В принципе, такой механизм исключить нельзя. Например, было показано, что *трис*-малоновое производное фуллерена C_{60} проявляет свойства супероксиддисмутазы, т. е. является антиоксидантом [310]. В данном случае фуллерены выступают в роли катализаторов дисмутации супероксидных радикалов, что согласуется с предложенным Г. В. Андриевским механизмом. Однако в отношении других, более сложно устроенных свободных радикалов, требуется объяснить, каким образом радикалы сконцентрируются в пограничной воде фуллеренов для их эффективной рекомбинации, учитывая, что в естественных условиях, и даже при окислительном стрессе концентрация радикалов невысока.

С другой стороны, механизм Г. В. Андриевского не учитывает того, что гидратированные фуллерены могут выступать не только как возможные катализаторы рекомбинации однотипных радикалов, но и как прооксиданты – генераторы активных форм кислорода. То, что активные формы кислорода образуются при освещении растворов фуллеренов как УФ-, так и видимым светом, было показано в целом ряде работ. Однако в отличие от большинства веществ, называемых фотодинамическими красителями, которые при освещении генерируют синглетный кислород (электронно-возбужденная форма кислорода, у которого два электрона на внешней орбите имеют разнонаправленные спины, сильный окислитель) [311], оказалось, что при фотовозбуждении фуллеренов в воде генерируются супероксид-анион радикал ($O_2^{\cdot-}$) и, возможно, гидроксил-радикал ($\cdot OH$) [312]. В присутствии доноров электронов, например NADH, их продукция резко возрастает. Супероксидный радикал может появляться только при восстановлении молекулярного кислорода, следовательно, фуллерены способствуют его потреблению в воде:



Как указывалось выше, фуллерены осуществляют и катализ дисмутации супероксидных радикалов:



Действительно, есть сообщения о том, что в присутствии некоторых водорастворимых производных фуллеренов в воде образу-

ется перекись водорода [313]. Однако поскольку она не накапливается, следовательно, процесс восстановления может идти и дальше. Конечным продуктом полного восстановления является вода.

Процесс полного одноэлектронного восстановления кислорода, по существу, представляет собой процесс горения [314]. Промежуточные продукты на пути этого процесса являются сильными окислителями. Весьма вероятно, что устранение в присутствии гидратированных фуллеренов разнообразных свободных радикалов и других недоокисленных продуктов (перекисей липидов, белков, конъюгированных диенов) обеспечивается, главным образом, не тем, что фуллерены являются «губкой» для свободных радикалов, а тем, что в присутствии фуллеренов происходит «дожигание» этих недоокисленных продуктов метаболизма.

Следствием восстановления кислорода в дыхательной цепи митохондрий является освобождение по ходу этого процесса энергии высокого качества – энергии электрохимического потенциала, используемой для биосинтеза АТФ. В молекулах АТФ аккумулировано около половины такой энергии. Вторая половина используется на поддержание постоянной температуры тела, транспорта ионов Ca^{2+} , фосфата и АДФ в матрикс митохондрий, транспорта АТФ из матрикса митохондрий в цитозоль [315]. Таким образом, фуллерены могут выступать в роли организаторов разнообразных реакций и процессов, которые без них протекают неэффективно.

Предполагается, что это связано с особыми свойствами воды, гидратирующей фуллерены. Как было отмечено, H_2F_n окружены многослойной оболочкой особым образом организованной воды, которая существенно отличается по своим свойствам от объемной воды. Эту воду можно рассматривать как жидкокристаллическую. Вероятно, при высокой концентрации фуллеренов существенная часть воды в растворе приобретает такие свойства, что препятствует термоинактивации биомолекул, которая обусловлена их денатурацией за счет повышения подвижности воды, что приводит к разрыву и неправильному восстановлению водородных связей в биомолекулах. Очень низкие концентрации фуллеренов не могут обеспечить защитное действие по этому механизму.

С другой стороны, к особому свойству воды, окружающей фуллерены, относится то, что она имеет более ярко выраженные свойства донора и акцептора электронов, обеспечивая упорядочивание окислительно-восстановительных процессов, протекающих в ней, особенно процессов с участием кислорода. Как отмечалось ранее, гидратированные фуллерены могут выступать как в роли антиоксидантов, способствуя, например, дисмутации супероксидных радикалов, так и в роли прооксидантов, выступая в качестве доноров электронов для кислорода. Помимо того, что в ходе этих реакций постоянно образуются и быстро исчезают активные формы кислорода, такие реакции сопровождаются освобождением энергии, которая может использоваться как энергия активации для реализации физико-химических процессов, протекающих в воде, и для перевода присутствующих в воде субстанций в состояние с повышенной свободной энергией. Благодаря этому свойству фуллерены могут стабилизировать ферменты от их медленной инактивации, обусловленной, главным образом, окислением ферментов. Кроме того, фуллерены могут усиливать инактивацию уже частично денатурированных термической обработкой ферментов за счет того, что химически активные группы, обнажившиеся на поверхности белковых молекул, могут служить легкой мишенью для более глубокого окисления активными формами кислорода, которые интенсивно продуцируются в присутствии фуллеренов.

Если высказанные предположения верны, то они позволяют объяснить разнообразные положительные эффекты, которые гидратированные фуллерены оказывают на биологические системы *in vitro* и *in vivo*, несмотря на то, что никакой общепринятой химической специфичностью они не обладают. Фуллерены, точнее, организованная ими вода способствуют повышению активности жизнеспособных, нативных молекулярных компонентов живых клеток. С другой стороны, фуллерены ускоряют устранение поврежденных молекул, которые не только неэффективно исполняют свои функции или не выполняют их вообще, но могут играть роль эндогенных токсинов, нарушая обмен веществ и тормозя процессы репарации.

Таким образом, «лечение» упорядоченной фуллеренами водой поврежденных водных структур биомолекул (*«вода лечит воду»*), использование гидратированных фуллеренов в СМД возвращает нас к учению Ганемана, где «подобное лечилось подобным» (гомеопатия) в крайне низких концентрациях. Конечно, ряд утверждений автора гомеопатии ошибочен и не может быть использован медициной, однако, современное развитие медицинской науки и биохимической физики позволяет заново пересмотреть постулаты этого учения и извлечь из них полезные уроки. Более того, вряд ли стоит утверждать, что лечебные эффекты упорядоченных фуллеренами водных кластеров связаны только с восстановлением поврежденных водных структур биомолекул. Вероятнее ожидать системного эффекта, в частности, гидратированные фуллерены могут менять активность клеток АПУД-системы, широко представленных в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, при своем прохождении по кишечнику, при этом следует отметить, что именно этой системе принадлежит 50%-ный вклад в эндокринную регуляцию работы органов и систем организма человека.

Исследование водных структур биообъектов подводит нас к пониманию необходимости введения в номенклатуру заболеваний абсолютно новой патологии, а именно, патологии водной матрицы (матричные болезни), в тех ситуациях, когда доказана ее ведущая роль в развитии заболевания. Неоднократный дозозависимый фазовый переход водных структур от активного состояния к резистентному делает водно-биомолекулярную систему более устойчивой и маневренной, предохраняя ее таким образом от повреждений и «зависания». Вероятно, нарушения водных структур, облекающих функционирующие биомолекулы, не позволяет всей системе в целом адекватно реагировать на внешние сигналы, что приводит к сбою и постепенному, при отсутствии своевременного устранения, накоплению дефекта. Именно первичными поломками в структурах воды можно объяснить так называемые «функциональные расстройства», когда видна нарушенная функция, но не фиксируются органические повреждения системы. Отсутствие своевременного восстановления водных структур в данной ситуации приводит к следующей стадии болезни – органиче-

ской, когда полное восстановление системы крайне затруднено или невозможно. Выявление заболевания на стадии функциональных расстройств, восстановление водных структур систем организма – есть основа профилактической медицины.

*2.2.4. Механизм действия гидратированных фуллеренов
на биологические мишени
(системные мелатонинопосредованные эффекты)*

Фуллерены могут выступать в роли организаторов разнообразных реакций и процессов, которые без них протекают менее эффективно. Однако изложенные факты справедливы только для тканей, находящихся в непосредственном контакте с водными оболочками фуллеренов (слизистая желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, кожа). Однако связывать, например, наблюдаемые нейропротекторные эффекты в структурах головного мозга с транзитным прохождением фуллеренов по кишечному тракту [9] не представляется возможным по трем причинам. Во-первых, результаты последних исследований, касающихся «мембранотропных» свойств чистых гидратированных фуллеренов, свидетельствуют о неспособности C_{60} проникать через клеточные мембраны, в том числе и желудочно-кишечного тракта, что показано в работе Tighe A. Spurlin и Andrew A. Gewirth [316]. Во-вторых, нет доказательств того, что «волна» структуризации вне- и внутриклеточной воды способна распространяться на расстояние, исчисляемое миллиардами клеток, а именно, такая идея лежит в основе гипотезы Г. В. Андриевского об организме, как о «жидком кристалле» [6, 298]. В-третьих, мембранные белки-переносчики воды, аквапорины, исключают возможность переноса через мембраны целых водных кластеров, которые в дальнейшем могли бы достигать отдаленных участков организма по кровеносной системе. В связи с этим требуются уточнения механизма действия подобных наноструктур на человеческий организм, поиск адекватных мессенджеров. Анализ многочисленных эффектов гидратированных фуллеренов позволяет сделать вывод о том, что в роли наиболее вероятного посредника со схожим набором биологических эффектов (табл. 16) может

выступать мелатонин – гормон, вырабатываемый эпифизом и определенными клетками АПУД-системы из предшественника N-ацетилсеротонина (схема 3) [327]. Исключения, касающиеся бронхолитического, противовирусного и иммуностимулирующего эффектов, могут быть обусловлены отсутствием проведенных в этих направлениях исследований.

Таблица 16

Совпадение биологических эффектов фуллеренов и мелатонина

Эффект/Вещество	Фуллерены	Мелатонин
1. Адаптагенный	[6, 14, 15]	[317, 318]
2. Снотворный	?	[319–321]
3. Антидепрессивный	[370]	[322]
4. Анальгетический	[16–18]	[323]
5. Иммуностимулирующий	?	[324]
6. Антиаллергический	[14, 15]	[324]
7. Ноотропный	[26–28]	[325]
8. Антиишемический	[20, 21]	[326]
9. Антиоксидантный	[6, 10–13]	[325, 327]
10. Противовоспалительный	[15]	[324]
11. Нейропротекторный	[16–18]	[325]
12. Онкопротекторный	[6, 19]	[327, 328]
13. Гипотензивный	[20]	[326, 329]
14. Антиатеросклеротический	[21]	[326]
15. Антибактериальный	[22]	[330]
16. Противовирусный	[23]	?
17. Спазмолитический	[21]	?
18. Бронхолитический	[24, 25]	?
19. Торможение старения	[6]	[331]

Примечание. Цифрами указаны литературные источники; (?) – исследования не проведены.

В настоящее время установлено, что эпифиз не является единственным органом, способным синтезировать мелатонин. Экстрапинеальный мелатонин широко распространен в организме человека и животных. Клетки, продуцирующие его, обнаружены в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке,

мочеполовой системе, плаценте и других органах. Кроме того, обнаружен активный синтез мелатонина в неэндокринных клетках: эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах, тучных клетках и естественных клетках-киллерах [327].

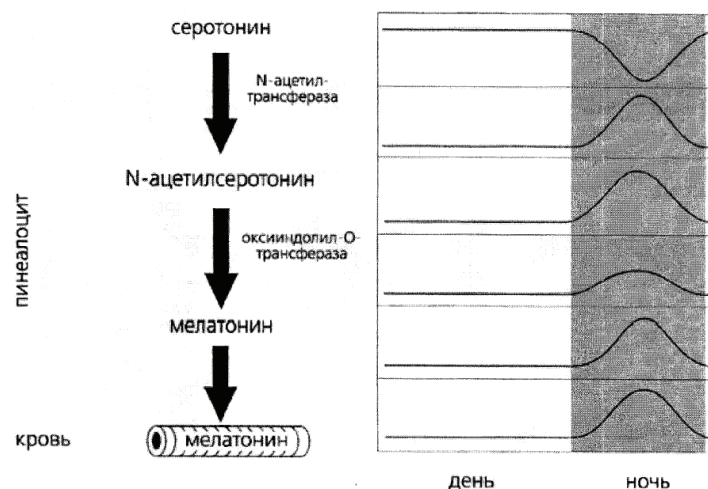


Схема 3. Биосинтез и суточный ритм мелатонина [344]

Проведенный математический анализ позволяет считать, что общее количество энтерохромаффинных клеток на всем протяжении кишечника значительно больше, чем возможное число мелатонин-продуцирующих клеток в пинеальной железе. Желудочно-кишечный тракт птиц и млекопитающих содержит, по крайней мере, в 400 раз больше мелатонина, чем пинеальная железа. Эти данные, а так же тот факт, что в энтерохромаффинных клетках содержится около 95% всего эндогенного серотонина, главного предшественника мелатонина, позволяет рассматривать энтерохромаффинные клетки в качестве основного источника мелатонина в организме человека и животных [327, 332, 333].

Длительное время считалось, что отсутствие света является основным фактором, стимулирующим выработку мелатонина клетками эпифиза, за что гормон и назвали «гормоном ночи» (схема 3;

его концентрация в ночное время составляет у здоровых лиц от 40 до 160 нг/л). В исследованиях было показано, что на свету синтетические и секреторные процессы в эпифизе подавляются [334], так как свет ингибирует выброс норадреналина симпатическими окончаниями [335]. Однако исключение визуальной информации (например, слепота или другие условия) почти не нарушало 24-часового ритма секреции мелатонина [336]. При попытке навязать укороченный или удлиненный ритм организм, как правило, вырывается из него и возвращается к характерной циркадной частоте [337]. Как оказалось в дальнейшем, на выработку мелатонина сильное влияние оказывают электромагнитные поля. Известно, что живые организмы воспринимают магнитные, электрические и радиационные поля, сила которых имеет тот же порядок, что и соответствующие поля Земли, и максимально воспринимают такие изменения силы и направленности векторов, условия которых близки к нормальным параметрам данных полей. Горизонтальный вектор земного магнитного поля имеет четко выраженные суточные колебания [337]. Показано, что на уровень мелатонина в крови влияют электромагнитные поля, причем, чем интенсивнее изменения электромагнитного поля Земли, тем более выражено подавление продукции мелатонина [329]. Искусственные электромагнитные поля также подавляют продукцию мелатонина [337]. Подобный эффект может объясняться как наложениями на внутренние электромагнитные поля внешних волн диапазона 1 ГГц (сбой работы в условиях электромагнитного смога), источниками которых являются сотовые телефоны, линии электромагнитных передач, компьютеры, телевизоры и другие электроприборы, так и эффектом «лембовского сдвига» (сдвиг энергетических уровней электронов в атоме водорода), что вносит дисимметрию в структуры биомолекул и воды, обуславливая энергетический перепад, изменение параметров биохимических реакций и электромагнитного поля на клеточном уровне, приводя, таким образом, к угнетению синтетических процессов [4, 338, 339].

Восстановление вне- и внутриклеточных водных структур клеток, вырабатывающих мелатонин, за счет упорядоченных водных

оболочек фуллеренов при их непосредственном контакте, вероятно, приводит к восстановлению параметров внутренних электромагнитных полей, уровня активных форм кислорода и ритма золь–гель переходов в ядре и цитоплазме. Подобные изменения реализуются в способности данных клеток реагировать на изменения электромагнитного поля Земли.

Эти представления находят свое подтверждение в том, что между пограничной и объемной водой всегда существует разность потенциалов, которая может достигать 150 мкВ, причем пограничная вода заряжена относительно объемной отрицательно. Ее отрицательный заряд обусловлен выталкиванием протонов, которые концентрируются в объемной воде вблизи слоя пограничной воды. Между электродами, помещенными в обе среды, течет хотя и слабый, но не затухающий ток. Это значит, что пограничная вода, создаваемая гидратированными фуллеренами, является источником электронов и сама способна формировать электромагнитные поля [340].

Кроме того, в результате исследований, проведенных в лаборатории хронобиологии НИИ физики Ростовского государственного университета, было показано, что в экспериментальных исследованиях ритмов золь–гель фазовых переходов в компартаментах одиночной клетки получены факты в пользу гипотезы о физической природе сигналов синхронизации этих ритмов. Генерация акустических и электромагнитных волн при фазовом переходе первого рода золя в гель может объяснить многие гидродинамические эффекты цитозологии и межклеточных взаимодействий. В свою очередь восприятие слабых информационных сигналов физической природы, закрепленных в онтогенезе и филогенезе как биологически значимых, обеспечивается соответствующей морфологической структурой с переходом геля в золь как универсального акцептора любых физических воздействий при тепловой диссипации поглощенной энергии [330, 341].

Ритмы золь–гель переходов в ядре и цитоплазме клетки различаются по спектру, условиям синхронизации, возникновению со-

литонов и кластерной структуры воды. Их параметры зависят от биохимического и микроэлементного состава, а также от активных форм кислорода, на уровень которых непосредственно влияют водные структуры гидратированных фуллеренов [6, 330].

Таким образом, исходя из приведенных выше данных, механизм действия гидратированных фуллеренов может быть представлен следующим образом: гидратные оболочки фуллеренов при контакте с мембраной мелатонинпродуцирующей клетки восстанавливают нормальное кластерное состояние внутриклеточной воды, корректируют уровень активных форм кислорода, что нормализует ритм золь–гель переходов на уровне цитоплазмы и ядра клетки как универсальных акцепторов любых физических воздействий, в том числе колебаний электромагнитных полей Земли сверхнизкой интенсивности. Восстановленный подобным образом циркадный ритм синтеза мелатонина реализуется на уровне целого организма в виде эффектов, приведенных в табл. 16. Проведение дополнительных исследований в этом направлении позволит уточнить молекулярный механизм действия гидратированных фуллеренов, а в отношении мелатонина – детализировать спектр его биологических эффектов.

2.2.5. Мелатонин в терапии болезней органов дыхания на примере бронхиальной астмы

Исследования роли мелатонина в развитии БА немногочисленны, однако, обращает на себя внимание тот факт, что значительный рост заболеваемости астмой приходится на подростковый период, который совпадает с первым существенным снижением данного гормона в крови. При этом отмечается не только формальное снижение концентрации данного гормона в крови у детей, но и инверсия его выработки в течение суток [342].

Рассмотрение вопроса о месте мелатонина в патогенетическом лечении бронхиальной астмы следует проводить в системе: психоэмоциональная сфера – нейроэндокринная и иммунная системы, которые являются регуляторами реактивности бронхиального дерева и легких.

Антидепрессивные свойства мелатонина, которые могут быть востребованы у пациентов с БА, развившейся на фоне депрессии или ее сопровождающей, в настоящее время связывают с его хронотропной активностью. Действительно, в основе некоторых вариантов заболевания (например экзогенной депрессии) может лежать фазовое рассогласование биоритмов, как и при широтном десинхронозе, которому нередко сопутствуют депрессивные проявления [317, 318, 321]. Традиционные антидепрессивные препараты оказываются способны стабилизировать ритмику, и это может определять их специфическое действие [322]. В то же время, как установлено на моделях депрессивных состояний, удаление эпифиза обеспечивает продепрессивный эффект, потенцирует действие некоторых депрессогенов, тогда как введение мелатонина оказывает противоположное влияние. Отсюда в качестве одной из причин психопатологии рассматривается функциональная недостаточность железы [321]. Подобные данные позволяют ставить вопрос о целесообразности апробации гормонального препарата у пациентов с БА в качестве потенциального антидепрессанта с обязательным учетом множества переменных факторов (клинический вариант депрессии, индивидуальный профиль секреции мелатонина, его доза, время применения и т. д.).

Следует отметить, что редукция сложного комплекса нейроэндокринных нарушений, развивающихся из-за депрессии и поддерживающего гиперреактивность бронхиального дерева, может быть связана не только с антидепрессантным действием мелатонина, но и с его прямым влиянием на данные звенья патогенеза, что может быть востребовано у больных астмой без психоэмоциональных нарушений. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что мелатонин способен снижать уровень инсулина, эстрагенов, адренкортикотропного гормона и, как следствие, глюкокортикоидов и катехоламинов, влиять на активность тромбоцитов, синтез ими серотонина, являющегося предшественником мелатонина и вызывающего бронхоспазм [222, 343, 344].

Перспективно использование мелатонина в качестве иммунокорректора при БА. Его клинико-иммунологическая эффектив-

ность может быть связана с преимущественной активацией Th1 типа лимфоцитов, поскольку Th2 лимфоциты не имеют рецепторов к мелатонину [345]. Известно, что при атопии происходит активация Th2-клеток и повышена продукция цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [1]. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и их активации. ИЛ-4/ИЛ-13 индуцируют В-клетки к синтезу IgE. Следовательно, с иммунологических позиций причиной аллергического процесса, если не главной, то очень существенной, является повышенная активность Th2-клеток. Отсюда очевидно, что одним из направлений в иммуномодулирующей терапии этих процессов является применение препаратов, снижающих активность Th2 и повышающих активность Th1-клеток. Мелатонин, обладая стимулирующими эффектами на Th1 лимфоциты, как показано в исследованиях, вызывает снижение содержания IgE [346].

С другой стороны, при введении животным экзогенного мелатонина стимулируется продукция лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками селезенки интерлейкинов и γ -интерферона, который, в свою очередь, увеличивает синтез мелатонина клетками эпифиза. Активация иммунных клеток мелатонином обусловлена его стимулирующим влиянием на продукцию внутриклеточной цАМФ. Кроме того, *in vitro* продемонстрирован стимулирующий эффект мелатонина на секрецию интерлейкина-1 человеческими моноцитами, что определяет противомикробный иммунитет [347]. Направленная иммуностимуляция может быть полезна для больных БА в период вирусных эпидемий, когда в данной группе в два раза возрастает смертность.

Окислительный стресс является важной патогенетической компонентой данного заболевания. Механизм антиоксидантного действия мелатонина связан с тем, что, во-первых, он обладает выраженной способностью связывать свободные радикалы, в том числе образующиеся при перекисном окислении липидов, гидроксильные радикалы и экзогенные канцерогены, во-вторых, он активирует другие факторы защиты организма от свободно радикального повреждения – глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу [348].

Таким образом, мелатонин способен оказывать не только местное лечебное действие через контроль ПОЛ и активности реактивных клеток (тучных, лимфоцитов, эозинофилов и др.), но закреплять и развивать его через положительные системные изменения, поддерживаемые мелатонином в регуляции тонуса бронхов на психическом и соматическом (нейроэндокринном и иммунном) уровнях. Тем не менее, вопрос о месте мелатонина в терапии бронхиальной астмы остается открытым и требует дополнительных исследований.

2.3. Фуллерены в этиопатогенетическом лечении болезней органов дыхания

2.3.1. Антибактериальный и противовирусный потенциал фуллеренов и их производных

Липофильная природа фуллерена, в принципе, предполагает возможность его локализации в неполярных областях мембранных структур. Одним из наиболее ярких примеров вклада мембранотропных эффектов в проявление биологической активности является действие изомерных «трикарбоксифуллеренов» C3 и D3. Оба соединения представляют собой мощные ловушки для гидроксильного радикала и супероксиданион-радикала [349, 350]. Кроме того, C3 в концентрации 10 мкМ ингибирует вирус *Dengue-2* при освещении, т. е. по фотохимическому механизму, включающему в себя образование синглетного кислорода или других АФК. Однако противовирусная активность этого соединения может реализовываться и по другому механизму, так как при концентрации 40 мкМ оно практически полностью подавляет репликацию вируса в полной темноте [351]. Авторы предположили, что при инаktivации вируса *Dengue-2* по светонезависимому механизму происходит подавление стадии абсорбции вируса в результате гидрофобного взаимодействия C3 с липидной оболочкой вируса. Проверка этого предположения была проведена при сравнительном исследовании

противовирусной активности двух изомеров – C3 и D3. Оказалось, что более липофильный изомер C3 в темноте дозозависимо ингибирует репликацию вируса и значительно более активен, чем изомер D3 [351]. Подавление изомером C3 репликации преимущественно оболочечных вирусов свидетельствует о том, что светонезависимый механизм противовирусного действия связан с его влиянием на мембрану. При исследовании действия этого соединения на оболочечные вирусы *Dengue-2*, вирус японского энцефалита и двух безоболочечных вирусов: энтеровируса 71 и вируса коксаки В3, было обнаружено, что «карбоксифуллерен» C3 эффективно ингибирует оба оболочечных вируса и не активен против безоболочечных вирусов, что подтверждает вывод о необходимости связывания данного соединения с липидной оболочкой вируса для его инактивации.

C₆₀, в виде водорастворимого комплекса с поливинилпирролидоном (ПВП), способен ингибировать репродукцию вирусов гриппа А/Виктория 35/72(Н3N2) в дозах от 250 до 1000 мкг/мл, не проявляя при этом цитотоксического и генотоксического эффектов. В высоких дозах (500 и 1000 мкг/мл) действие комплекса было сравнимо с действием ремантадина. Однако в отличие от последнего, комплекс C₆₀/ПВП ингибировал не только репродукцию вируса гриппа А/Виктория 35/72(Н3N2), но и устойчивые к ремантадину штаммы А/Ленинград/153/83 (Н3N2), А/PR/8/34(Н1N1) и А/Москва/771/88(Н1N1). Более того, этот комплекс ингибировал репродукцию вируса гриппа В (В/Санкт-Петербург/71/97), оказывая влияние на весь цикл вируса [352].

О том, что в комплексе C₆₀/ПВП активным действующим началом является именно фуллерен C₆₀, свидетельствуют данные о зависимости эффективности действия комплекса от содержания в нем фуллерена. Комплекс C₆₀/ПВП может блокировать репродукцию не только РНК-, но и ДНК-содержащих вирусов, в частности, вируса простого герпеса (HSV-1), вероятно, оказывая влияние на поздние мембрано-связанные стадии цикла репродукции вируса и сборку зрелых вирусных частиц [353].

Таким образом, можно утверждать, что механизм действия комплексов C_{60} /ПВП заключается в изменении свойств мембран и, как следствие, в нарушении процессов сборки зрелых вирусных частиц. Такой характер влияния комплексов C_{60} /ПВП на мембрану указывает на возможный механизм взаимодействия фуллерена с мембранными структурами на уровне живых биологических систем, что может найти применение в дизайне препаратов для коррекции нарушений, связанных с изменением свойств биологических мембран. Кроме того, мембранотропные противовирусные препараты представляют определенный интерес еще и потому, что выработка резистентности у вирусов к их действию затруднена.

Среди других примеров противовирусной активности производных фуллерена следует отметить конъюгат фуллерена C_{60} с ω -аминокапроновой кислотой. В работах Г. Г. Миллера и Л. Д. Раснецова впервые была показана возможность воздействия этим комплексом сразу на две мишени: на протеазу (рис. 23) и обратную транскриптазу ВИЧ, а также предложен способ ингибирования одновременно двух вирусов: ВИЧ и цитомегаловируса (ЦМВ). В последнем случае ингибирование осуществлялось по механизму блокирования позднего структурного белка gB ЦМВ [354, 355].



Рис. 23. Взаимодействие фуллерена с протеазой вируса СПИДа [352]

Некоторые химические производные фуллерена C_{60} имеют широкий спектр антибактериальной активности. В работе N. Tsao и соавт. продемонстрировано бактерицидное действие карбоксифуллерена на двадцати бактериальных штаммах, включая *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* (грамположительные), *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* (грамотрицательные). Было показано, что для всех грамположительных штаммов минимальная ингибирующая концентрация «карбоксифуллерена» $C3$ не превышала 50 мкг/мл, тогда как рост грамотрицательных бактерий не ингибировался вплоть до концентрации 500 мкг/мл. Так как грамотрицательные и грамположительные бактерии отличаются по строению клеточной стенки, эти различия в эффективности действия позволяют предположить, что бактерицидное действие «карбоксифуллерена» $C3$ связано с его мембранотропностью: он проникает в клеточную стенку и нарушает ее структуру [356].

При исследовании противомикробной активности фуллерен-пирролидонов было показано, что они проявляют активность против устойчивых к изониазиду и рифампицину штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, причем антимикробное действие этих соединений не зависит от света [357].

В результате антибактериальная и противовирусная активность фуллеренов с большой эффективностью может быть использована в терапии пневмонии, инфекционно-зависимого варианта течения БА, при ухудшении течения атопической ее формы или ХОБЛ из-за присоединения к данным заболеваниям инфекционного фактора.

2.3.2. Фуллерены как антиоксиданты

Окислительный стресс является важной патогенетической компонентой многих заболеваний. В норме перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран клеток является одной из защитных реакций, так как оно необходимо для обновления фосфолипидов мембран клеток. Кроме того, активные метаболиты кислорода выполняют роль «чистильщиков» по устранению распавшихся клеток бронхолегочного аппарата, а также других органов, и регулируют

микровязкость липидного бислоя, а также пассивную проницаемость мембран для ионов, т. е. фундаментальные (барьерные, каталитические, рецепторные) свойства [22, 50, 105, 222].

Образование радикалов кислорода может происходить в цепи тканевого дыхания на уровне убихинона, при разделении потока протонов и электронов, часть электронов «теряется», и молекула кислорода получает не четыре электрона на внешнюю орбиту, а только один. Наличие такого электрона наделяет систему очень высокой реакционной способностью в химических преобразованиях и в связи с этим возможностью повреждения биологически важных молекул (нуклеиновых кислот, белков, жиров, углеводов и т. д.). Продукция радикалов кислорода резко возрастает при активном фагоцитозе лейкоцитами. Свободные радикалы также образуются при ферментативном расщеплении АТФ, при возникновении и проведении возбуждения по нерву, при работе натриевого насоса плазматических мембран клеток, при окислении полиненасыщенных жирных кислот и других клеточных процессах. Повышению образования АФК способствуют многие неблагоприятные факторы: фотохимический смог, окислы азота, озон, химические добавки и др. [50, 290].

Патогенное действие активных радикалов кислорода и уровень ПОЛ мембран клеток бронхолегочного аппарата в значительной степени зависят от антиоксидантной защиты, которая включает несколько барьеров. Первый представлен смесью трахеобронхиальной слизи, нескольких фракций гликопротеинов, углеводов и способен инактивировать перекись водорода и гидроксильный радикал. Вторым барьером является сурфактант, в поверхностно-активной фракции которого обнаружены такие антиоксиданты, как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза (схема 4). Третий барьер составляют антиоксиданты различной природы, которые в свою очередь также могут быть разделены на 3 группы: ферменты, обладающие антиоксидантным действием (СОД, каталаза, глутатаинпероксидаза), и ферменты, исправляющие повреждения биомембран (фосфолипазы); антиоксиданты неферментативного действия (жирорастворимые – вита-

мины Е, К, А, убихинон, тканевые липиды, некоторые стероидные гормоны, билирубин; водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, цистеин, мочеви́на, никотиновая и бензойная кислоты, витамины группы В); синергисты, потенцирующие действие других антиоксидантов (аскорбиновая, глутаминовая и лимонная кислоты), микроэлементы (цинк, медь, железо, селен, марганец) [38, 89, 102, 260].

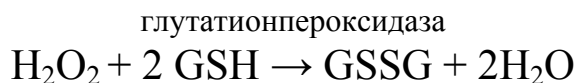
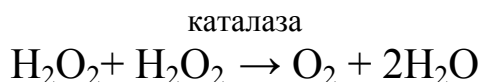
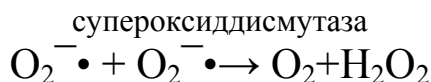


Схема 4. Реакции нейтрализации активных форм кислорода и гидроперекисей посредством ферментов системы АОЗ [89]

В основе чрезмерной активации ПОЛ может лежать первичная недостаточность функции системы АОЗ. Биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ, осуществляемая ферментами системы АОЗ, является мощным механизмом защиты организма от внешних химических факторов и регуляции метаболических реакций. Ферменты системы биотрансформации отличаются широкой субстратной специфичностью и изозимным спектром, формирующимся, в частности, благодаря полиморфизму кодирующих их генов. Изменчивость генов ферментов биотрансформации считается важным фактором подверженности ко многим мультифакториальным заболеваниям, включая атопические. Гены ферментов биотрансформации рассматривают как кандидаты для атопии и ассоциированных заболеваний в связи с тем, что они участвуют в метаболизме медиаторов аллергического воспаления лейкотриенов и простагландинов, а также в регуляции механизмов оксидативного

стресса, существенного в патогенезе БА [131]. Один из генов *gstp1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу-1, является особенно привлекательным геном-кандидатом для астмы и атопии, так как, во-первых, он экспрессируется в основном в легочной ткани, во-вторых, расположен в локусе 11q13, для которого неоднократно показано сцепление с атопическими признаками [131]. У европейцев описано два функциональных полиморфизма *gstp1*: Ile105Val и Ala114Val [146, 165]. Показано, что гомозиготность по аллелю 105Val является протективным фактором в отношении атопии [147]. Функциональная значимость замены Ala114Val не ясна, но предполагается, что этот вариант может усиливать эффекты полиморфизма Ile105Val [165].

В условиях клинически выраженной патологии дефект антиоксидантной активности становится более выраженным. Так, в исследовании В. Г. Аматуни и М. А. Сафаряна отмечено значительное снижение отношения α -токоферол/ПОЛ и СОД/ПОЛ у больных бронхиальной астмой, причем степень снижения коррелировала со степенью бронхообструктивного синдрома, напротив, высокие концентрации аскорбиновой кислоты облегчают течение, а иногда и полностью блокируют аллергические реакции [222].

Чрезмерная активация ПОЛ мембран приводит к снижению β -адренергической и нарастанию α -адренорецепторной чувствительности, отрицательно сказывается на функциональном состоянии H₂-рецепторов, что проявляется снижением стимулирующего действия гистамина на аденилатциклазу с последующим торможением секреции гистамина, т. е. приводит к нарушению механизма отрицательной обратной связи [222].

При недостатке системы АОЗ и гиперактивации ПОЛ происходит резкое повышение активности фосфолипазы A₂, что приводит к высвобождению из клеточных мембран значительного количества арахидоновой кислоты с последующим метаболизмом ее до лейкотриенов. Продукты циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, как было отмечено выше, способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, выработку интерлейкина-2, индуцировать образование Т-супрессоров, а также вызывать брон-

хоспазм, усиление слизиобразования, нарушение транспорта мокроты, отек, клеточную инфильтрацию, нарушение функции сурфактанта. Кроме того, увеличение метаболизма арахидоновой кислоты, при интенсификации ПОЛ, приводит к нарушению баланса между насыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами, что отражается на нарушении синтеза сурфактанта [54, 63, 77].

Следует отметить, что дефицит системы естественных антиоксидантов приводит к окислительной инактивации ингибиторов протеаз, что в свою очередь способствует тканевым повреждениям и развитию эмфиземы легких и обструкции бронхов [222].

Продуцируемые активированными нейтрофилами оксиданты повреждают эндотелиальные клетки сосудов органов дыхания, нарушая, таким образом, альвеолярно-капиллярный барьер и приводя к бронхообструкции. В ряде исследований показана связь окислительного стресса с иммунодепрессией и мутациями в ДНК, а также с последующим развитием неопластических процессов [50].

Итогом вышеописанных изменений является появление местного воспаления, которое сопровождается развитием гиперреактивности бронхов и их обструкции.

Основными антиоксидантами, используемыми в патогенетической терапии гиперактивации ПОЛ мембран, являются витамины Е, А, К, С и микроэлементы (цинк, медь, железо, селен и марганец). Важной характеристикой работы антиоксидантов является их расходование в реакциях инактивации активных форм кислорода и «сгорание». В этом плане заслуживает внимания новая группа антиоксидантов – фуллерены, которая лишена данного признака.

Способность фуллеренов и их производных инактивировать свободные радикалы кислорода была описана в 1991 г., когда Р. J. Krustic и сотр. в журнале «Science» охарактеризовали фуллерен C_{60} как «губку, способную впитывать свободные радикалы», что обусловлено электроноакцепторными свойствами его псевдоароматической структуры [358]. Например, одна молекула фуллерена C_{60} способна присоединять до 34 метильных радикала. Другими словами, фуллерены способны эффективно ингибировать свободнорадикальные процессы и фактически выступать в качестве

антиоксидантов. При этом, как принято считать, антиоксидантная эффективность фуллеренов зависит от числа неразорванных двойных связей в их углеродном каркасе [359].

Поэтому наибольшей антиоксидантной активностью (причем большей, чем у витамина Е) обладают нативные, химически немодифицированные молекулы фуллеренов. Пришивка к ним различных химических групп сопровождается разрывом их двойных связей, понижением электроноакцепторных и антиоксидантных свойств фуллеренового каркаса [359].

К сожалению, такое традиционное представление о причинах антирадикальной активности фуллеренов игнорирует весьма важные факты, обнаруженные в 2000 г. коллективом ученых из Франции, Англии и Германии. Было убедительно показано, что однотипные водорастворимые химические моно- и полипроизводные C_{60} , содержащие различное количество двойных связей в фуллереновом каркасе, не имеют каких-либо существенных различий в антирадикальной активности, а нейтрализация свободнорадикальных форм кислорода происходит без их непосредственного взаимодействия с фуллереновой сеткой [360]. Такие неожиданные факты свидетельствуют о том, что антирадикальная активность фуллеренов не связана напрямую с химическими свойствами самой молекулы, а может быть обусловлена особенностями влияния фуллеренов на свойства водной среды, которая их непосредственно окружает.

Более того, в 2004 г. обнаружилось, что аналогичные производные фуллерена C_{60} , действуя как катализаторы, могут имитировать действие супероксиддисмутазы (СОД) – фермента, участвующего в нейтрализации супероксид-анион радикала. При этом также было показано, что подобная нейтрализация происходит без непосредственного участия фуллеренового каркаса с кислородными радикалами [361].

В целом, *in vivo* и *in vitro* фуллерены способны эффективно инактивировать как супероксидный, гидроксидный анион-радикалы, так и синглетный кислород [6, 13, 362, 363]. Последние, как было отмечено выше, являются первичными маркерами воспаления и развития окислительного стресса, обуславливающими этиологию и патогенез БА.

В соответствие с изложенным, в 2004 г. Г. В. Андриевским и соавт. предложена новая модель антиоксидантного действия для немодифицированного гидратированного фуллерена C_{60} , согласно которой адсорбция, концентрирование и самонейтрализация свободных радикалов происходит за счет упорядоченных водных структур (см. рис. 22), сформировавшихся вокруг C_{60} [364]. Такой механизм действия принципиально отличает $HuFn$ от известных антиоксидантов [11]. Эта модель, основанная на физико-химических свойствах $HuFn$ и их водных молекулярно-коллоидных растворах ($C_{60}FWS$), подтверждается данными динамического светорассеяния (DLS), малоуглового нейтронного рассеяния (SANS), низкотемпературной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) [365], что достаточно хорошо совпадает с результатами молекулярного моделирования M. Chaplin [392].

Проведенные широкомасштабные биологические испытания гидратированных фуллеренов ($HuFn$) показали, что они, будучи сами по себе нетоксичными, неиммуногенными, неаллергенными, обладают многоплановой положительной биологической активностью, которая, в первую очередь, связана с их способностью регулировать в живых организмах свободно-радикальные процессы «разумным» образом, а именно, нейтрализовывать только избыток свободных радикалов, не затрагивая того их количества, которое необходимо для нормального функционирования биологической системы [6, 9].

Аналогичные результаты представлены в работе Christie M. Sayes с соавт., которыми оценивались эффекты фуллеренов на бронхолегочную ткань. Было показано, что ингаляции водных суспензий немодифицированного, чистого C_{60} фуллерена не вызывают каких-либо токсических проявлений в легочной ткани, а напротив, приводят к снижению избыточного уровня ПОЛ [336].

Фуллерены могут оказывать влияние на протекание воспалительного процесса не только через снижение активности ПОЛ, но и через макрофагальное звено. В экспериментах *in vitro* T. Baierl и соавт. было продемонстрировано, что производные фуллерена C_{60} ,

захваченные макрофагами, вызывают выброс противовоспалительных цитокинов [367]. В работе John J. Ryan и соавт. также было показано сочетанное, антигистаминное и антиоксидантное действие фуллеренов в виде их полигидроксипроизводных, что, как полагают авторы, является перспективным для их применения в терапии таких болезней, как астма, полиартриты, болезни сердца и рассеянный склероз [368].

2.3.3. Влияние фуллеренов на сосудистое русло

Ишемически-реперфузионное повреждение легких представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, характеризующийся воспалением, отеком и сосудистой дисфункцией. Важную роль в патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения легких играют свободные радикалы кислорода.

В данном случае имеется три основных источника свободных радикалов:

1. В ходе реперфузии поступающий в ткани кислород инициирует процесс окисления ксантина и гипоксантина ксантиноксидазой, что приводит к образованию больших количеств супероксиданион-радикала и пероксида водорода. Пероксид водорода превращается в гидроксильные радикалы путем восстановления ионов металлов, например Cu^+ и Fe^{2+} .

2. Поврежденные ишемией митохондрии могут продуцировать большее количество электронов за счет их «утечки» из электрон-транспортной цепи. Эти электроны участвуют в образовании супероксиданион-радикала.

3. Ткани, поврежденные ишемией, могут образовывать повышенные количества хемоаттрактантов для нейтрофилов, среди которых особое значение придается лейкотриену B_4 и тромбоцит-активирующему фактору. Кроме того, при постишемической реперфузии увеличивается экспрессия адгезивных молекул на эндотелии. Привлеченные в очаг повреждения активированные нейтрофилы высвобождают свободные радикалы. Последние провоцируют вазоконстрикцию, которая является характерным проявлением ишемически-реперфузионного повреждения легких.

Одним из механизмов, посредством которого свободные радикалы вызывают повреждение легких, является взаимодействие гидроксильного радикала с атомами водорода метильных групп полиненасыщенных жирных кислот. Этот процесс инициирует перекисное окисление мембранных липидов, которое в свою очередь приводит к повышению жидкостности и проницаемости клеточных мембран. Установлено, что различные типы антиоксидантов способны ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение легких [369–371]. В работе Y. L. Lai и соавт. была оценена способность водорастворимого производного фуллерена $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ снижать выраженность ишемически-реперфузионного повреждения изолированных легких крысы [10]. Показано, что $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ обладает антиоксидантными свойствами и способностью освобождать оксид азота, проявляя эффекты, подобные эффектам нитроглицерина [369, 372]. Экспериментальный протокол включал 10 мин. стабилизации, 45 мин. ишемии и 60 мин. реперфузии. Легкие вентилировали газовой смесью, содержащей 95% O_2 и 5% CO_2 . До и после ишемии регистрировали давление в легочной артерии (РЛА), давление в легочной вене (РЛВ), массу легких (W), легочное капиллярное давление и коэффициент фильтрации (КФ). Ишемия вызывала повышение РЛА, W и КФ в контроле, однако $C_{60}(ONO_2)_{7\pm 2}$ ограничивал рост этих показателей, что рассматривали как ослабление ишемически-реперфузионного повреждения легких. Однако подобные исследования должны базироваться не только на основных физиологических параметрах проявления ишемически-реперфузионного повреждения легких, но и на ряде биохимических показателей, имеющих непосредственное отношение к продукции и устранению АФК.

2.3.4. Нейропротекторные и ноотропные эффекты фуллеренов

Нейропротекторные эффекты фуллеренов хорошо изучены в исследованиях с применением их изомеров C3 и D3. В опытах *in vitro* они предотвращали гибель нейронов, вызываемую агонистами глутаматных рецепторов NMDA и AMPA. Показательность этой модели обусловлена тем, что при гибели нейронов, вызван-

ной гиперстимуляцией глутаматных рецепторов, основными повреждающими факторами являлись различные АФК и оксид азота.

«Карбоксифуллерены» C3 и D3 способны предотвращать вызванную 6-гидроксидофамином дегенерацию мезэнцефалических дофаминергических нейронов. Исследования на других моделях патологических состояний у животных позволяют предполагать, что антиоксиданты на основе фуллеренов могут быть использованы как нейропротекторы и при других нейродегенеративных расстройствах, в том числе болезни Паркинсона.

Нейропротективная активность «карбоксифуллерена» C3 была также продемонстрирована *in vivo* при введении его трансгенным мышам с человеческим мутантным геном супероксиддисмутазы, ответственным за возникновение семейного амиотрофического латерального склероза. В данном случае отмечено увеличение времени жизни животных и времени наступления функциональных нарушений [222].

На различных моделях нейродегенерации также показано, что изомер C3 дозозависимо предотвращает разрыв митохондриальной дыхательной функции, перестройку хроматина и фрагментацию ДНК в апоптопических олигонуклеосомах. При этом происходит существенное снижение содержания мембранных и цитоплазматических пероксидов и других реакционно-способных форм кислорода, что еще раз свидетельствует о протективной роли изомера C3, осуществляемой за счет снижения окислительного стресса.

Перспективно использование фуллеренов в терапии болезни Альцгеймера из-за способности 1,2-(диметоксиметано) фуллерена ингибировать ранние стадии агрегации β -амилоидных пептидов (рис. 24).

Согласно гипотезе амилоидного каскада мономеры A β по неизвестной в настоящее время причине ассоциируются с образованием ди-, олиго- и мультимеров, что приводит к возникновению нерастворимых бляшек. При исследовании влияния вышеуказанного соединения на димеризацию мономеров A β оказалось, что они значительно эффективнее известных ингибиторов агрегации, в частности, мелатонина, у которого величина связывания с пептидом A β_{1-40} оказалась в 4 раза меньше, чем у фуллерена [222].

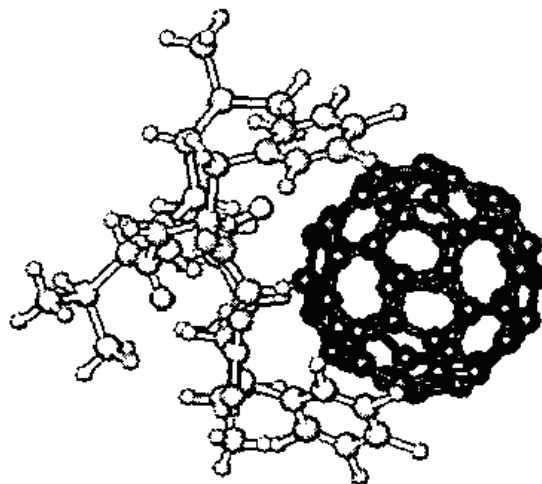


Рис. 24. Возможное связывание молекулы фуллере́на C_{60} с гидрофобной областью β -амилоидного пептида [22]

Одной из наиболее хорошо изученных моделей нарушения долговременной пространственной памяти у лабораторных животных является подавление синтеза белка в головном мозге его блокаторами путем прерывания цепочки синтеза белковых молекул, т. е. на уровне трансляции. Нарушения синтеза белка, обеспечивающего установление новых связей между нейронами, приводит к их апоптозу. В качестве блокатора, например, может выступать циклогексимид (антибиотик), его действие приводит к нарушению пространственной памяти. Но если была сделана предварительная микроинъекция раствора C_{60} в гиппокамп, то нарушения пространственной памяти не происходит, несмотря на последующее введение циклогексимида. Это было показано научной экспериментальной группой Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН под руководством И. Я. Подольского. Авторы предположили, что данный эффект связан с высокой антиоксидантной активностью фуллеренов, что в свою очередь предупреждает апоптоз нейронов в гиппокампе [28].

Положительное влияние фуллеренов на процессы восстановления пространственной памяти подтверждены экспериментально, однако, до сих пор исследователям неясен механизм этого воздействия. И. В. Запороцкова и Л. А. Чернозатонский попытались объяснить имеющиеся экспериментальные факты, рассмотрев математическую модель происходящих в гиппокампе процессов при последовательном введении циклогексимида и фуллерена. Выполненные расчеты позволили авторам утверждать, что восстановление памяти может происходить вследствие адсорбции ингибитора белка на поверхности фуллерена. Фуллерен, адсорбируя молекулу циклогексимида, либо извлекает ее из процесса синтеза белка, либо блокирует циклогексимид, существенно уменьшая его концентрацию [28].

Следует отметить, что кроме адсорбционного механизма, существуют попытки связать эффект улучшения пространственной памяти с положительным влиянием фуллеренов на энергетические системы нейронов, с повышением устойчивости ДНК, со стабилизацией клеточных мембран и увеличением их устойчивости к неблагоприятным факторам, с антиатеросклеротическими свойствами, с уменьшением ишемического повреждения ткани, посредством выделения из эндотелия NO, с оказанием положительного влияния на активность адрено-, ГАМК-, гистамино-, и особенно серотонин-эргических систем. Высказанные гипотезы и зависимости, однако, пока не подтверждены убедительными исследованиями и экспериментами.

В настоящее время, исходя из анализа литературы, в основном положительное влияние синтетических фуллеренов на память связывают с их блокадой активности ингибиторов синтеза белка и антиоксидантным эффектом. Что же касается природных фуллеренов, то в литературе нет данных об их влиянии на память, внимание и другие психические реакции. В исследовании, представленном в настоящей монографии, авторами ставилась цель установления наличия ноотропных эффектов (улучшение памяти, внимания, реакций) природных фуллеренов, входящих в состав Карельского шунгита.

Исследование проводилось на базе санатория «Красиво» Белгородской области. Обследуемые были разделены на две группы (102 и 97 человек) со сходным половым (58/52 мужчин и 44/45 женщин), возрастным (42–78 лет) составами и набором соматической патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, церебральный атеросклероз, шейно-грудной остеохондроз), что определяло сходность программ реабилитационного курортного лечения (ванны, грязи, массаж, лечебная физкультура и др.). В обеих группах пациенты предъявляли жалобы на ухудшение памяти, снижение внимания и скорости ориентации в новых ситуациях, однако, в одном случае отдыхающие получали дополнительно шунгитовый настой с содержанием в нем фуллеренов 0,1 мг/мл, а в другом – нет.

Динамическое исследование кратковременной зрительной памяти проводилось с помощью теста узнавания фигур, объема внимания по методике Горбова, скорости переключения внимания и реакций по таблице Шульте с последующей математической обработкой данных (пример: 1 правильный ответ в тесте узнавания фигур – 11%).

В качестве источника фуллеренов применялся карельский шунгит Зажогинского месторождения. Приготовление шунгитового минерального настоя, содержащего природные фуллерены, впервые примененного у пациентов, страдающих расстройствами памяти, внимания и реакций, проводилось согласно результатам вымывания металлов из породы при ее контакте с водой и заключалось в следующем: шунгит массой 300 г промывался в сите проточной холодной водой в течение 30 секунд, засыпался в трехлитровую бутылку и заливался лечебно-столовой минеральной водой «Красиво» слабой минерализации (0,5–0,9 г/л; химический состав (мг/л): HCO_3^- – 350–550, SO_4^{2-} – 50, Cl^- – 35, F^- – 1,06, Na^+ и K^+ – 150–300, Ca^{2+} – 1,8, Mg^{2+} – 0,729). После определенного выдерживания настой процеживался и применялся в виде питья по оригинальной схеме в течение 15 суток.

В группе пациентов, принимающих шунгитовый настой, исходный средний уровень краткосрочной зрительной памяти был

69,1%, к окончанию курса он вырос до 87,4% (прирост составил 18,3%), чего нельзя сказать о данном показателе в группе контроля (68,4 и 70,6%, соответственно; прирост – 2,2%). В исследуемой группе отмечено статистически достоверное увеличение объема внимания на 22,3%, скорости переключения внимания в 2 раза, сократилось время реакций в среднем на 16 секунд, оцениваемых по методу Шульте. В контрольной группе не отмечено статистически значимых изменений этих параметров. Положительная динамика показателей памяти, внимания, реакций в исследуемой группе коррелировала с улучшением самочувствия пациентов, которые отмечали улучшение усвоения новой информации, ориентирования в незнакомых условиях санатория, чего не было отмечено в группе контроля. В течение исследования не было зафиксировано побочных эффектов от применяемого шунгитового настоя.

Важно отметить, что исследование проводилось без применения ингибиторов синтеза белка, а значит, улучшение краткосрочной памяти, внимания и реакций в группе пациентов, принимавших шунгитовый настой с концентрацией фуллеренов 0,2 мг/л, не может быть связано с адсорбционными свойствами шунгитового глобулярного углерода. Можно полагать, что улучшение вышеуказанных функций связано с положительным активирующим влиянием природных фуллеренов на нейронные ансамбли, медиаторные системы, стабилизацией ДНК и РНК, как носителей информации, улучшением местной микроциркуляции и антиоксидантной защитой мембран нейронов.

Тем не менее авторы не ставили перед собой задачу объяснить результаты, полученные в ходе исследования, с позиций молекулярной биологии и физиологии. Для этого нужны более детальные эксперименты. Кроме того, в этом случае имела бы место редукция, т. е. сведение феномена памяти как психологической реальности к биохимии. Конечно, в научной литературе подобная редукция встречается нередко. На объяснение психических феноменов в настоящее время претендует не только психология, но и молекулярная биология, геномика, физиология, биохимия. Однако за счет разности в подходах и методах исследования, практикующихся в

данных дисциплинах, существуют объективные сложности интерпретаций результатов. Кроме того, как показывает в своих работах профессор В. М. Розин, редукция психических феноменов к физиологическим и биохимическим, приводит только к видимости научного объяснения, к переупрощению изучаемого явления, к элиминации ряда его сущностных свойств. В. М. Розин вслед за рядом других ученых предлагает изменить методологию исследования: отказаться от редукции, признав несводимость закономерностей разных уровней реальности человека. Тем не менее он признает связь соматических и психологических структур и процессов, различая два случая. Первый, когда психическая функция обеспечивается вполне определенной соматической структурой (подосновой) и второй, когда соматические и психические структуры связаны в рамках организации организма как системы. В последнем случае нельзя указать определенные соматические структуры, ответственные за психические функции, нужно анализировать функционирование всей системы в целом. Именно так В. М. Розин объясняет гомеопатические эффекты, показывая, что гомеопатическое лекарство способствует протеканию в организации определенных системных процессов [373, 274].

Возвращаясь к объяснению действия природных фуллеренов шунгита, можно поставить вопрос: к какому из двух случаев относится эффект, выявленный в данном исследовании? Выше авторы указали на факторы, которые можно интерпретировать как соматическую подоснову памяти и внимания, т. е. первый случай. Но, возможно, имеет место системный эффект, на что указывают множество факторов, а также то, что в «шунгитовых палатах», т. е. палатах терапевтических отделений, отделка стен, пола и потолка которых выполнены шунгитовой породой, достигается эффект экранирования от электромагнитного излучения (ЭМИ) частотой 1 ГГц, отрицательно воздействующего на центральную и вегетативную нервную системы. В результате электромагнитной депривации улучшается регуляция нервной системой работы внутренних органов, и, как следствие, протекает мягче разнообразная хроническая соматическая патология (артериальная гипертензия, сахарный

диабет, хронический бронхит и бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит), быстрее достигается ремиссия [370, 375, 376].

Тем не менее поставленный выше вопрос: к какому случаю относится действие природных фуллеренов карельского шунгита и с помощью какой методики можно получить ответ на него, остается открытым. Будущие научные исследования по данной проблеме помогут глубже понять многие психические функции человека, а динамическое наблюдение за группой пациентов, прошедших курс фуллеренотерапии, позволит оценить устойчивость (продолжительность) полученных в ходе исследования эффектов.

2.3.5. Влияние фуллеренов и фуллеренсодержащей породы шунгита на психическое состояние пациента

Ранее было отмечено, что первый официальный положительный опыт в неврологии от использования фуллеренов, входящих в состав фуллеренсодержащей породы шунгит, связан с именем царицы Марфы Ивановны (боярыни Ксении Романовой).

В настоящее время шунгиты продолжают активно применяться в программах реабилитации у пациентов с различной неврологической патологией. Так, в работах врачей санаториев «Красиво» Белгородской области и «Белые ключи» Карелии показана клиническая эффективность шунгитовых аппликаций при остеохондрозе позвоночника [14, 17, 375]. Авторы наблюдали восстановление рецепторной чувствительности обонятельных нервов при применении шунгитовых аппликаций на проекцию гайморовых и лобных пазух у пациентов, перенесших вирусные риниты, которые были осложнены значительным снижением обоняния на протяжении 6–12 месяцев. Купирование клиники нарушений мочеиспускания у детей с нейрогенным мочевым пузырем от использования трехсуточного шунгитового настоя с концентрацией фуллеренов 0,2 мг/л и улучшение памяти, внимания и реакций от данного настоя у лиц с расстройствами этих сфер [26, 27].

Интересные результаты влияния магнезиально-шунгитовой отделки палат на нервно-психические процессы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показаны в исследовании

А. Е. Сосюкина и соавт., проведенного на базе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. С.-Петербург). При поступлении и при выписке у кардиологических больных оценивали качество жизни с помощью вопросника «SF-36». Пребывание в «магнетиально-шунгитовых» палатах на протяжении 14–19 суток у пациентов вызывало достоверное улучшение качества жизни, оцениваемого по шкалам ролевого и эмоционального функционирования, боли, энергии, сна и т. д., причем, наиболее выраженное улучшение (в 3 раза) наблюдалось в эмоциональной сфере [370, 376].

Параллельно исследованиям эффективности фуллеренов (C_{60}) шунгита при различных нервно-психических нарушениях ведутся научные работы и по применению их синтетических аналогов, что более подробно было изложено в предыдущем разделе.

Наиболее вероятно положительные психические эффекты фуллеренов связаны с их способностью за счет собственных водных структур нормализовывать циркадный ритм синтеза мелатонина клетками АПУД-системы, через регуляцию в них уровня кислорода и кластерного состояния внутриклеточной воды.

В свете установленных фактов становится понятным лечебный эффект талой воды и негазированных минеральных вод, а также воды, входящей в состав свежесжатых соков [377–379].

Еще одно объяснение может основываться на гипотезе В. М. Розина относительно природы гомеопатии. В книге «Психическая реальность, способность и здоровье человека» (2004 г.) он пишет, что одна из идей гомеопатии – опора на здоровые силы организма, которые запускаются с помощью гомеопатических лекарств. Фактически же эффект дают не только лекарства, но и установки на выздоровление, а также диеты. Чтобы понять, что происходит в случае гомеопатического лечения, В. М. Розин анализирует хроническое заболевание – язву желудка.

«С одной стороны, – пишет он, – это соматический процесс (в данном случае, нарушение слизистой оболочки желудка и разъедание его желудочным соком), с другой – психический процесс (осознание заболевания, нарастание боли, плохого самочувствия

и т. п.). Важно то, что оба эти процесса разворачиваются в определенном направлении, которое мы и связываем с заболеванием (обострением язвенной болезни). Будем такое направление развития событий называть «негативным режимом» функционирования организма, а противоположный случай развития событий (т. е. выздоровление) – «позитивным режимом». Можно предположить, что оба режима поддерживаются на физиологическом уровне с помощью нервной системы. Например, когда начинается заболевание, то на определенные участки (зоны) мозга приходят соответствующие сигналы, если же набирает силу позитивный режим, то картина сигналов меняется. Второе предположение состоит в том, что оба режима организма, если уже они определились, идут сами собой, в том смысле, что хотя они могут быть поддержаны какими-то средствами (питание или образ жизни), тем не менее, основные процессы обусловлены не этими факторами, а общей системной направленностью функционирования организма.

Предположим, – продолжает В. М. Розин, – что заболевший человек начинает принимать гомеопатическое лекарство. Оно, как известно, вызывает симптоматику, сходную с симптоматикой заболевания. Это означает, что в мозг постоянно начинают приходить такие же по структуре (картине) сигналы, как и от болезни, т. е. одна и та же картина возбуждения вызывается двумя разными источниками – гомеопатическими лекарствами и заболеванием. В этой ситуации негативный режим уже не может быть поддержан на физиологическом уровне; соответствующие зоны мозга как бы слепнут, оказываясь обманутыми гомеопатическим воздействием. Но и на психическом уровне поддержание негативного процесса затруднено, поскольку гомеопат внушает больному, что он начинает выздоравливать. В результате лишенный поддержки негативный процесс теряет свою энергию и угасает, его сменяет позитивный процесс, активно поддерживаемый на психическом уровне и частично соматическом (питание и правильный физический образ жизни). Другими словами, человек начинает выздоравливать» [374].

Несмотря на большее понимание роли фуллеренов для нормального функционирования человека, влияние C_{60} через упорядоченные структуры воды на психическую составляющую здоровья остается во многом не ясным. Следует признать, что хотя человеческий организм и состоит на 70–80% из воды, и ее формула, на первый взгляд, проста, мы до сих пор мало знаем о ней и ее удивительных, открывающихся в последнее время свойствах. Вторгаясь в наномир, человек становится отброшенным назад к истокам, к воде, как связующему звену между мирами «нано» и «микро», «нано» и миром психических феноменов организма.

Таким образом, использование фуллеренов в терапии заболеваний легких, сопровождающихся бронхообструкцией, в частности, при БА, интересно и перспективно не только с точки зрения соматических позиций, но и с позиций возможного положительного влияния на психическое состояние больного. В этом случае важно определить реальные механизмы влияния психических феноменов на течения заболевания, так как анализ эффективности влияния фуллеренов у данной группы больных будет проводиться в сложной системе психосоматических отношений. Кроме того, сложность анализа заключается еще в том, что отсутствуют единицы измерения таких отношений для установления достоверности тех или иных влияний. В этом плане заслуживает внимания работа В. М. Розина, где показана эффективность иглорефлексотерапии через «размантировку образа алкогольной реальности» у лиц с алкогольной зависимостью.

Описание «обструктивной реальности» с введением шкалы ее размантировки может стать ключом к пониманию сложных психосоматических отношений у пациентов с БА и позволит объективизировать эффективность различных схем лечения, в том числе с введением в их программу фуллеренов.

2.3.6. Неспецифические протекторные эффекты фуллеренов в пульмонологии

В результате проведенных исследований с использованием полигидрокси- C_{60} установлено, что наряду с подавлением аллерги-

ческой реакции, реагент вызывал у экспериментальных животных нормализацию температуры тела. В этом плане интересно, что при проведении экспериментов *in vitro* выявлено, что HuFn при концентрациях C_{60} вплоть до 100 мМ повышают на 5–10 °С температуру денатурации биомолекул (ДНК, коллагена, белков-ферментов и др.), что с точки зрения биохимии очень много. Более того, ферменты при таком повышении не только не перестают работать, но, напротив, их биохимическая активность значительно возрастает.

Вышеприведенные факты свидетельствуют о том, что фуллерены способны влиять на процессы терморегуляции в организме и на тепловую устойчивость отдельных биологических структур. Такие их свойства могут быть весьма полезными в пульмонологии, поскольку для нее не редкость, когда воспалительный, смешанной природы (аллергический и инфекционный), процесс в легких протекает на фоне лихорадки или субфебрилитета, например, во время ухудшения течения БА при гриппе или пневмонии.

Анализируя положительные биологические эффекты, которые оказывают малые концентрации HuFn , Г. В. Андриевский и соавт. пришли к выводу, что эти эффекты обусловлены не столько самой молекулой C_{60} , сколько, главным образом, стабильными структурами так называемой близкосвязанной воды и последующими упорядоченными гидратными оболочками, которые окружают молекулу C_{60} [6]. При этом в оболочках упорядоченность и некоторые свойства воды являются отличными от тех, которыми обладает обычная объемная вода. Однако структура и свойства воды, окружающей C_{60} в HuFn , являются схожими с таковыми у воды, непосредственно связанной с поверхностью важнейших биологических структур (ДНК, белки, ферменты и мультиферментные комплексы, мембраны клеток и т. п.), находящихся в естественных конформациях. Как следствие, воздействие HuFn на важнейшие биологические структуры может выражаться в стабилизации и повышении устойчивости их нативных структур к различным дестабилизирующим воздействиям, чем можно объяснить неспецифические протективные эффекты гидратированных фуллеренов [43, 50, 51].

2.3.7. Онкопротекторные эффекты фуллеренов

Как было отмечено выше, окислительный стресс через иммуно-депрессию и мутации в ДНК может приводить к развитию неопластических процессов [50, 95], что особенно актуально при ХОБЛ, когда не только дисбаланс в системе оксиданты–антиоксиданты, но и непосредственно токсические агенты (табачные смолы, тяжелые металлы и др.) могут стимулировать процесс образования опухолей.

В работе С. Chem и сотр. показано, что на основе эндометаллофуллеренов могут создаваться противоопухолевые препараты. Так, полигидроксिलированный эндоэдральный фуллерен $\text{Cd}@\text{C}_{82}(\text{OH})_{22}$ образует в физиологическом растворе частицы размером примерно в 22 нм. Такие частицы в дозе 10^{-7} моль/кг проявляют высокую антинеопластическую активность на мышах. Частицы, практически не проявляя токсического действия *in vitro* и *in vivo*, ингибировали рост опухолей, вмешиваясь в процессы инвазии опухоли в нормальную мышечную ткань, и обнаруживались в опухоли в концентрации 0,05% от введенной дозы [380]. Это резко отличает их от обычных противоопухолевых препаратов, действие которых связано именно с цитотоксическим действием [392, 393]. По мнению авторов, данные результаты свидетельствуют о том, что с помощью производных фуллеренов с соответствующим образом модифицированной поверхностью может быть реализована мечта онкологов-химиотерапевтов о создании высокоэффективного, низкотоксичного, возможно, универсального противоопухолевого препарата [380].

В работе Г. В. Андриевского и соавт. [19] описаны сходные результаты применения H_2Fn , где показано, что раствор нативных фуллеренов не вызывал апоптоза опухолевых клеток, но в 2 раза тормозил их пролиферацию. Полученные нами результаты по влиянию фуллеренов в комплексе с нанокристаллами кремния (+ облучение видимым светом) на выживаемость клеток фибросаркомы человека (рис. 25) свидетельствуют о том, что к пятым суткам обработки количество жизнеспособных опухолевых клеток в культуре составляло всего 10–12%, тогда как определяемый

показатель необработанных клеток был порядка 95–97%. Обработка клеток чистыми фуллеренами (+ облучение видимым светом) снижала их жизнеспособность до 60–62%.

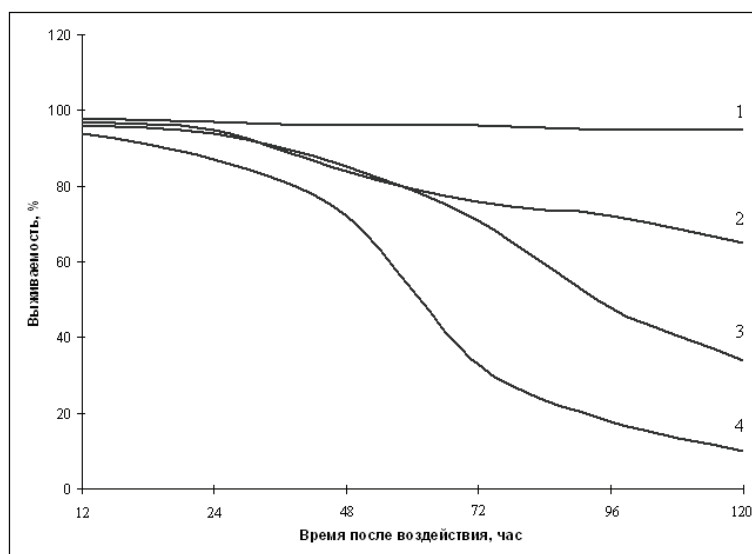


Рис. 25. Жизнеспособность клеток фибросаркомы человека при обработке комбинацией фуллеренов с кристаллами кремния:

1 – световая экспозиция (холостой опыт, контроль); 2 – присутствие фуллеренов (8 мкг/100 тыс. клеток); 3 – присутствие кристаллов кремния (1 мг/100 тыс. клеток); 4 – присутствие наноккомпозита фуллерены + кристаллы кремния. Во всех случаях культуры клеток предварительно подвергались облучению видимым светом в течение 1 часа

Ниже приводится клинический пример (больной – доброволец), который был доложен на фуллереновой секции 197-го съезда Американского Электрохимического общества в Торонто (2000 г.). Предметом данного сообщения стало обсуждение более чем 3,5-летнего наблюдения пациента с аденокарциномой прямой кишки, который не протяжении всего срока наблюдений принимал $C_{60}FWS$, а именно, молекулярно-коллоидные водные растворы, со-

державшие как единичные молекулы фуллеренов, так и их фрактальные кластеры в гидратированном состоянии $[C_{60}@(H_2O)_m]_n$.

Пациенту В. Г. 71 год, в мае 1996 г. был поставлен диагноз аденокарцинома прямой кишки ($T_3N_xM_x$, ампулярный отдел). В июне 1998 г. данный диагноз был подтвержден результатами морфологического анализа при проведении пробной лапароскопии ($T_3N_xM_1P_3$, 4 стадия, IV клиническая группа, *Mts* в печени).

В мае 1996 г. пациент добровольно отказался от хирургического лечения и от предложенного в июне 1998 г. курса химиотерапии. Никакой специфической противораковой терапии не проводилось, за исключением проведения в период с июля по сентябрь 1998 г. курса лучевой гамма-терапии в суммарной дозе 61,4 Грэй и местного симптоматического лечения.

Как было отмечено, от иного лечения пациент отказался и с мая 1996 г. добровольно и регулярно принимал гомеопатические препараты гидратированных фуллеренов C_{60} в виде питья или в виде капель, причем за весь период терапии (3,5 года) суммарная доза C_{60} не превысила 2 мг/рег ос.

К 2000 г. зарегистрированы следующие результаты. Состояние пациента стабильное, и он чувствует себя вполне удовлетворительно, специфических жалоб не имеет, работоспособен, кишечные кровотечения отсутствуют, кишечная проходимость сохраняется, опорожнение кишечника контролируется приемом слабительных и диетой. Дважды в 1999 г. (27.09 и 17.11) лечился по поводу явлений острого паропроктита. По данным ректороманоскопии, размер опухоли не изменился. Рентгеновская компьютерная томография (один раз в год, начиная с июля 1998 г.) новых очагов метастазов не обнаруживает, а размеры метастаза в печени достоверно не увеличились.

На рис. 26 приведена динамика восстановления уровня гемоглобина (Hb, г/л) крови у пациента. Необходимо отметить, что для подобных патологий уровень Hb обычно ниже нормы и имеет тенденцию снижаться при прогрессировании онкологического состояния. В данном случае наблюдается обратная картина. Также стоит обратить внимание, что назначение гидратиро-

ванных фуллеренов в период лучевой гамма-терапии способствовало быстрому восстановлению уровня Hb. Последнее, по мнению авторов, связано с антиоксидантными, радиопротекторными и мембраностабилизирующими свойствами гидратированных фуллеренов, которые, вероятно, благоприятно влияют на процессы эритропоэза и защитные функции печени.

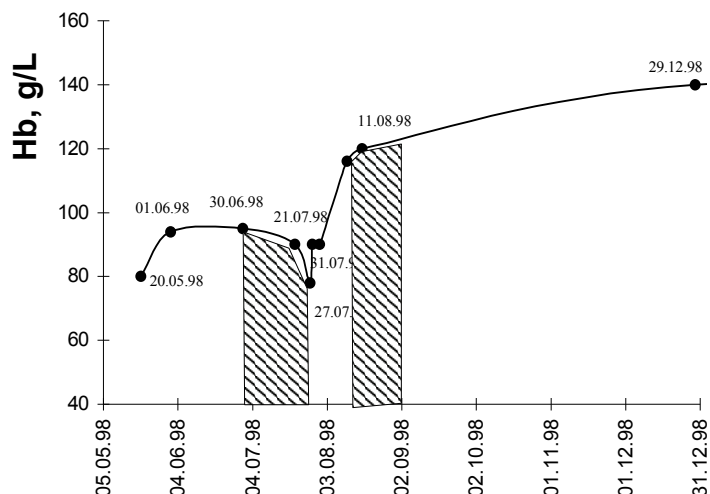


Рис. 26. Уровень гемоглобина крови (Hb) после лапароскопии (20.05.98) и курса γ -терапии (30.06.98–27.07.98 и 11.08.98–02.09.98) у пациента с ректальной аденокарциномой ($T_3N_xM_1P_3$) при лечении сверхмалыми дозами гидратированных C_{60} фуллеренов [19]

Имеются спорадические, но не настолько полно задокументированные данные, касающиеся других случаев эффективности гидратированных C_{60} фуллеренов у больных-добровольцев с трудно поддающимися для антиопухолевой терапии (в том числе неоперабельными) формами онкологии, например с раком поджелудочной железы, легких, почек, множественной меланомой. Критериями эффективности лечения принимались: клинические проявления и симптомы, размер опухоли и темп ее роста, прогнозируемый срок

жизни, уровень гемоглобина крови и СОЭ. Во всех наблюдаемых случаях имело место «сглаживание» симптомов болезни, клинически значимое анальгезирующее и противовоспалительное действие, что коррелировало с тенденцией восстановления уровня гемоглобина и СОЭ до нормальных показателей. Все тенденции, конечно, зависели как от стадии онкологического состояния, так и от сопутствующих патологий [19].

Авторы отмечают, что их «результаты, с точки зрения общепринятых международных эталонов стандартизации лекарственных препаратов (GMP, GLP, ICH GCP), не могут рассматриваться (и не претендуют на таковое) как строгие научные доказательства определенной противораковой эффективности гидратированных C_{60} фуллеренов. Очевидные ограничения этих сообщений связаны с клинически и статистически недостаточным числом описанных случаев. Однако представленные факты позволяют инициировать испытания гидратированных C_{60} фуллеренов в качестве дополнительных терапевтических средств не только при онкологических состояниях, но и при других патологиях. Также, поскольку обсуждаемый опыт связан с применением сверхмалых доз фуллеренов, то способ их внедрения в клиническую практику может быть сходен с таковым, что и для гомеопатических лекарственных средств, а, следовательно, может быть более упрощенным» [19].

2.3.8. Бронхолитические эффекты фуллеренов на примере использования фуллеренсодержащих шунгитовых настоев

Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей (ИЗНОД) и бронхиальная астма (БА) относятся к актуальной проблеме внутренней медицины. Развитие медицинских нанотехнологий, в том числе и применение в терапии ИЗНОД и БА фуллеренов, открывает новые возможности в решении проблем лечения и профилактики данной патологии.

Как было отмечено выше, фуллерены обладают антибактериальным, противовирусным, иммуностимулирующим при отсутствии стимуляции IgE-ответа, противораковым, противовоспалительным, антиоксидантным и антигистаминным эффектами, что

может найти приложение в этиопатогенетическом лечении ИЗНОД. Однако до сих пор ничего не известно о влиянии фуллеренов на бронхиальную проходимость. В связи с этим авторами были проведены исследования по изучению бронхолитических эффектов фуллеренов. Работа проводилась на базе санатория «Красиво» Белгородской области.

Под наблюдением находились 154 человека с бронхообструктивным синдромом в возрасте от 18 до 80 лет (95 пациентов с БА, 46 – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 13 – с о. трахеитом (диаграмма 1). Диагностика ХОБЛ и БА проводилась по требованиям формулярной системы, положения которой закреплены приказом Минздрава РФ от 9 октября 1998 г. (приказ № 300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких»), а острого трахеита – на основании клинических проявлений.

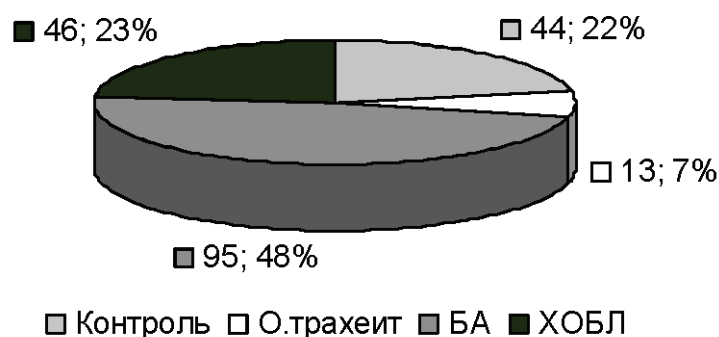


Диаграмма 1. Нозологическая структура бронхообструктивного синдрома

Контрольную группу составили 44 человека в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие в анамнезе БА, у которых применялись ингаляции с минеральной гидрокарбонатной натриевой водой слабой минерализации «Красиво» для исключения влияния минерального состава воды, используемой в качестве растворителя для фуллеренов на бронхиальную проходимость.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением показателя ОФВ-1, характеризующего проходимость бронхиального дерева, проводилось с помощью спирографии на диагностической системе «Valenta» с последующей компьютерной обработкой данных.

В качестве источника фуллеренов применялся карельский шунгит Зажогинского месторождения.

Раствор фуллеренов с концентрацией 0,25 мг/л был впервые применен у пациентов, страдающих бронхообструктивным синдромом различной этиологии в виде ингаляций при использовании для этого аппарата «Муссон-1». Продолжительность ингаляции составляла 10 мин., объем ингалируемого раствора 5 мл, курс – 7–14 ингаляций.

Через исследование проходил «холостой» опыт, при котором проводились ингаляции минеральной водой у пациентов с БА без добавления глобулярного углерода, с целью исключения влияния минерального состава воды на бронхиальную проходимость.

Статистический анализ проведен по общепринятой методике [380, 381].

Вначале у каждого исследуемого пациента определялся базовый уровень проходимости бронхов по показателям ОФВ-1, после ингаляции раствора с фуллеренами через 40–60 мин. проводилась повторная спирометрия. Следующим этапом была проба с классическим бронхолитическим препаратом (сальбутамолом, беротексом, атровентом), и через 40 мин. вновь оценивалась проходимость бронхиального дерева для уточнения бронхолитической активности глобулярного углерода. Определение показателя ОФВ-1 проводилось на вторые, третьи, четвертые сутки в зависимости от результатов исходных проб и клинической динамики, а также в конце курса лечения.

Определение бронхиальной проходимости у пациентов с ХОБЛ, БА и о. трахеитом (общее количество 154 человека, диаграмма 1), на фоне лечения фуллеренами в ингаляционном варианте проведено впервые. С этой целью исследованию подверглись 37 мужчин и 58 женщин, страдающих БА различной степени тяжести (легкое

персистирующее течение – 76, средней тяжести – 18, тяжелое течение – 1, диаграмма 2) в возрасте от 18 до 80 лет. Далее 26 мужчин и 20 женщин того же возрастного диапазона с хроническим обструктивным бронхитом, при этом легкая бронхиальная обструкция была у 2, средней степени – у 39 и тяжелая – у 5 пациентов (диаграмма 3). Также 8 женщин и 5 мужчин в возрасте от 50 до 64 лет с о. трахеитом.

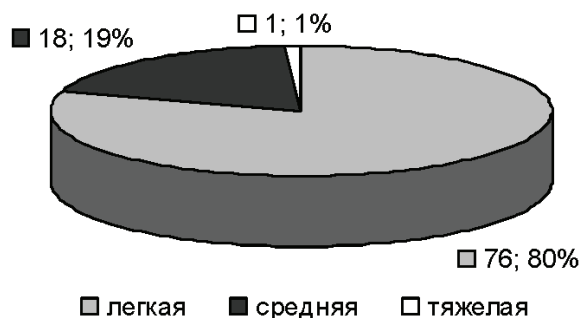


Диаграмма 2. Структура бронхиальной астмы по степени тяжести

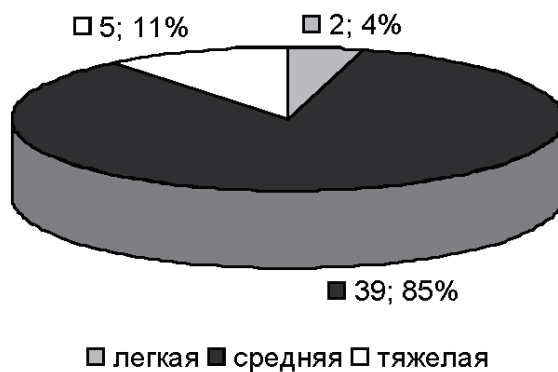


Диаграмма 3. Структура ХОБЛ по степени тяжести

Лечение фуллеренами проводилось в виде монотерапии у 140 человек, и только у 14 пациентов, страдающих БА, оно комбинировалось с базовой противовоспалительной терапией глюкокор-

тикостероидами (аэрозоль, суточная доза 800 мкг флексотида) и применением длительно действующих β_2 -адреностимуляторов (серемент 100 мкг/сутки), что объяснялось тяжестью состояния.

У 89 пациентов с БА после первой ингаляции фуллеренов прирост ОФВ-1 составил $22,35 \pm 0,96\%$ ($85,89 \pm 4,97\% - 63,54 \pm 4,84\%$) (табл. 17). У 6 пациентов аналогичная закономерность имела место после третьей–четвертой ингаляций, что объясняется протеканием заболевания на фоне ОРВИ. Проводимые пробы с классическими бронхолитиками после ингаляций глобулярного углерода не приводили к дальнейшему росту показателя ОФВ-1 ($85,89 \pm 4,97\% - 85,61 \pm 4,08\%$), что свидетельствует о выраженном бронхолитическом эффекте фуллеренов, не уступающем традиционным бронхолитическим средствам.

Таблица 17

Проходимость бронхиального дерева, оцениваемая по ОФВ-1, в зависимости от применяемого бронхолитического средства у пациентов с БА, ХОБЛ, о. трахеитом (%)

Бронхообструктивный синдром	Исходный уровень ОФВ-1	Уровень ОФВ-1 после ингаляции фуллеренами	Уровень ОФВ-1 после ингаляции салбутамола	Уровень ОФВ-1 после ингаляции мин. воды
БА (n = 95)	$63,54 \pm 4,84$	$85,89 \pm 4,97^*$	$85,61 \pm 4,08^*$	–
ХОБЛ (n = 46)	$67,32 \pm 4,92$	$71,14 \pm 4,97$	$70,28 \pm 4,94$	–
О. трахеит (n = 13)	$69,71 \pm 4,36$	$88,45 \pm 4,44^*$	$87,67 \pm 4,39^*$	–
Контроль (n = 44)	$65,76 \pm 4,27$	–	–	$67,98 \pm 4,32$

Примечание. * Различия достоверны по сравнению с показателями исходного уровня ОФВ-1 в соответствующих группах ($p < 0,05$).

У всех пациентов с БА рост показателя ОФВ-1 коррелировал с положительной клинической динамикой (значительное уменьшение частоты и тяжести приступов экспираторной одышки или их полное исчезновение, увеличение толерантности к физическим нагрузкам и др.). Следует отметить, что у больных БА, ухудшение состояния которых было связано с ОРВИ, вирусная инфекция протекала легче и закончилась к 4–5-м суткам, не потребовав подклю-

чения противовирусных препаратов и иных лекарственных средств, что объясняется известными лечебными свойствами фуллеренов, о которых было упомянуто выше.

Аналогичная ситуация наблюдалась у 13 человек с о. трахеитом ($88,45 \pm 4,44\%$ – $69,71 \pm 4,36\%$), однако у них бронхолитический эффект наступал после первой ингаляции (см. табл. 17).

У 41 больного с хроническим обструктивным бронхитом не выявлено достоверного прироста показателя ОФВ-1 от фуллеренов ($71,14 \pm 4,97\%$ – $67,32 \pm 4,92$), только у 5 пациентов ОФР-1 к окончанию курса лечения увеличился на $12,23 \pm 1,06\%$, (см. табл. 17). Вероятно, данный эффект связан как со спецификой заболевания, характеризующегося, в отличие от БА, ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью, так и с возможностью короткого курса лечения в условиях санатория. Прирост показателя проходимости бронхов у данной подгруппы пациентов, возможно, связан с эвакуацией мокроты, снятием спазма гладкой мускулатуры бронхов и уменьшением отечности слизистой бронхов. Тем не менее у всех пациентов с ХОБЛ, прошедших курс фуллеренотерапии, отмечена положительная клиническая динамика, характеризующаяся уменьшением одышки экспираторного характера, улучшением отхождения мокроты, значительным уменьшением или полным исчезновением кашля и увеличением толерантности к физическим нагрузкам. В условиях отсутствия прироста показателя ОФВ-1 это может быть связано с улучшением вентиляционно-перфузионного соотношения.

У 14 пациентов с БА лечение фуллеренами комбинировалось с ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -адреностимуляторами. К окончанию курса (14 ингаляций) дозу данных лекарственных препаратов удалось уменьшить вдвое. Дальнейшее динамическое наблюдение за пределами санатория не привело к ухудшению течения заболевания.

Контрольную группу составили 44 человека (21 мужчина и 23 женщины) в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие в анамнезе БА с бронхообструкцией (ОФВ-1 $65,76 \pm 2,27\%$) на момент исследования. Ингаляции с минеральной водой в данной группе не привели к изменениям этого параметра ($67,98 \pm 4,32\%$ – $65,76 \pm 2,27\%$).

Таким образом, фуллерены обладают бронхолитической активностью [24, 25], не уступающей таковой другим препаратам, и могут быть использованы в качестве лекарственного средства в следующих клинических ситуациях:

- проведение бронхолитических проб;
- профилактика и лечение бронхообструктивного синдрома у больных ХОБЛ, БА в периоды вирусных эпидемий;
- лечение пациентов вышеуказанных групп с целью более быстрого взятия под контроль течения заболевания и уменьшения лекарственной нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ различных по природе патогенетических звеньев заболеваний легких (бактериальное, вирусное, аллергическое, индуцированное воздушными поллютантами), представленный в первой главе настоящей монографии, позволил нам выделить ряд характерных для них составляющих, объединенных общим понятием «воспаление», а именно: наличие нарушений в системах ПОЛ–АОЗ, протеазы-антипротеазы, микроциркуляции, нервной регуляции и иммунного реагирования. Еще раз следует подчеркнуть, что хотя инфекция органов дыхания является этиологическим фактором пневмонии, но ее присоединение к имеющемуся аллергическому воспалению при астме или химически индуцированному при ХОБЛ только утяжеляет течение последних. Именно общность этиологических и патогенетических звеньев представленных заболеваний легких значительно облегчает понимание места фуллеренов в их терапии.

Следует отметить, что, несмотря на продолжающееся пополнение знаний о новых биологических эффектах фуллеренов, их механизмы действия на биообъекты до сих пор не расшифрованы. В монографии представлен обзор наиболее распространенных в научном мире гипотез механизмов фуллеренов C_{60} . Наиболее часто обсуждаемой в литературе является гипотеза, базирующаяся на организации фуллеренами водных структур, действиями которых на вне- и внутриклеточном уровнях предлагается объяснить все известные свойства этих соединений. Так, например, с использованием широкого набора физико-химических методов Г. В. Андриевским и соавт. были получены данные, на основании которых они пришли к выводу, что основным механизмом стабилизации фуллеренов в водных растворах является образование супрамолекуляр-

ного комплекса типа $C_{60}@ \{H_2O\}n$. В данном комплексе молекула фуллерена окружена сферическими слоями взаимодействующих друг с другом молекул воды. Первый слой воды содержит 20–24 молекулы, которые прочно удерживаются у поверхности молекулы C_{60} электроно-донорными взаимодействиями между неспаренными электронами атомов кислорода воды (донор) и атомами углерода фуллерена (акцептор). Очевидно, что супрамолекулярные комплексы $C_{60}@ \{H_2O\}n$ ассоциируют друг с другом в водных растворах, и по данным просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ), может возникать широкий набор сферических кластеров $(C_{60}@ \{H_2O\}n)m$.

Г. В. Андриевский предполагает, что вода в кластере располагается на нескольких уровнях в зависимости от силы, связывающей каждый последующий слой с предыдущим. Первый слой – это вода, непосредственно прилегающая к поверхности фуллерена, за ним следует слой «переходной» воды, он в несколько раз шире первого, далее – слой «свободной» воды, связанный с предыдущим достаточно слабо, но сохраняющий заданную структуру. Именно такой структурой объясняется уникальная антиоксидантная активность $HuFn$. В данном случае однотипные свободные радикалы адсорбируются и концентрируются в одном упорядоченном слое гидратной оболочки, а водно-фуллереновая система является одновременно матрицей для синтеза и наработки более сложных молекул из простейших, и своеобразным «протектором» от радикального распада молекул, которые синтезировались в ее присутствии. Более того, эта модель предполагает, что фуллерены могут выступать в качестве прооксидантов. Действительно, оказалось, что при фотовозбуждении фуллеренов в воде генерируются супероксид-анион радикал ($O_2^{\cdot-}$) и, возможно, гидроксил-радикал ($\cdot OH$). В присутствии доноров электронов, например $NADH$, их продукция резко возрастает. Супероксидный радикал может появляться только при восстановлении молекулярного кислорода, следовательно, фуллерены способствуют его потреблению в воде.

Тем не менее накапливающиеся параллельно знаниям о фуллеренах знания о специфических свойствах организованной воды

требуют серьезной корректировки данных представлений. Авторами настоящей монографии предлагается гипотеза, объясняющая широкий спектр биоэффектов фуллеренов. Гипотеза основана на механизме действия гидратированных фуллеренов *in vivo*. Гидратные оболочки фуллеренов при контакте с мембраной мелатонин-продуцирующей клетки восстанавливают нормальное кластерное состояние внутриклеточной воды, корректируют уровень активных форм кислорода, что нормализует ритм золь–гель переходов на уровне цитоплазмы и ядра клетки, универсальных акцепторов любых физических воздействий, в том числе колебаний электромагнитных полей Земли сверхнизкой интенсивности. Восстановленный подобным образом циркадный ритм синтеза мелатонина реализуется на уровне целого организма в виде эффектов данного гормона, которые ранее связывались непосредственно с C_{60} .

Планируемые в дальнейшем исследования, целью которых будет являться установление влияния фуллеренов на циркадный ритм синтеза мелатонина в организме человека, позволят понять роль самих фуллеренов и гормона мелатонина в терапии БОД, подвести научную базу под показания и противопоказания к применению фуллеренов при легочной патологии. Следует отметить, что в настоящее время существует лечение диссинхронозов, развивающихся из-за нарушений выработки мелатонина, с помощью этого гормона, вводимого в организм. Использование C_{60} в рамках шунгитолечения открывает возможности немедикаментозной коррекции данных гормональных нарушений, разработки схем терапии с использованием шунгитовых, фуллеренсодержащих грязей в программах санаторно-курортного лечения. Можно полагать, что применение фуллеренов на разных этапах лечения (стационар – поликлиника – санаторий) повысит эффективность современных схем терапии БОД. Актуальным остается вопрос о целесообразности комбинированного лечения (фуллерены + мелатонин) у пациентов с легочной патологией.

Таким образом, фуллерены – необычные, интересные и весьма перспективные соединения с точки зрения возможности их использования в медицине в качестве лекарств. Следует признать,

что мы крайне мало знаем о фуллеренах, несмотря на то, что за последние 10 лет проделана большая работа по осмыслению их места в нанотехнологиях. Сегодня доказанность отсутствия токсических эффектов C_{60} позволяет перейти к изучению их биологического действия на человека. Поэтому установление ведущей роли фуллеренов в медицинских нанотехнологиях – это вопрос ближайшего будущего.

Открытие фуллеренов, как третьей формы углерода, привело к открытию четвертой формы воды, о которой мы также крайне мало знаем, несмотря на кажущуюся простоту ее химической формулы. Можно надеяться, что с уточнением механизма действия фуллеренов придет понимание значения водных кластеров для биоструктур человеческого организма.

Авторы настоящей монографии не преследовали цель отразить все, что известно о C_{60} и его производных, в работе отражены лишь те сведения, которые могут представлять интерес для специалистов, занимающихся терапией органов дыхания. В этом случае знание биологических эффектов фуллеренов позволит с определенным оптимизмом смотреть на решение многих накопившихся в медицине, в частности, в пульмонологии, серьезных проблем.

**Авторы выражают благодарность за помощь
в подготовке монографии**

Покровскому М. В. д. м. н., профессору, члену-корр. РАЕН, зав. кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Ласкову В. Б. д. м. н., профессору, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Смирнову Л. П. д. б. н., ст. науч. сотр. лаборатории экологической биохимии Института биологии КарНЦ РАН.

Рожковой Н. Н. к. х. н., старшему научному сотруднику Института геологии КарНЦ РАН.

Доршаковой Н. В. д. м. н., профессору, зав. кафедрой семейной медицины, проректору по НИР ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Карапетян Т. А. к. м. н., доценту кафедры семейной медицины ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Чурносому М. И. д. м. н., профессору, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Шапошникову А. А. д. б. н., профессору, зав. кафедрой биологической химии ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Колобову Ю. Р. д. физ.-мат. н., профессору, зав. кафедрой материаловедения и нанотехнологий ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Розину В. М. д. ф. н., профессору, ведущему научному сотруднику Российской академии наук Института философии РАН, руководителю исследовательской группы философии техники.

Калинину Ю. К. д. т. н., генеральному директору НПК «Карбон-Шунгит».

Британ И. В. к. геол.-минер. н., ООО «НИИКМА-ГИДРОРУДА», зам. директора по научно-исследовательской работе.

Андриевскому Г. В. к. х. н., доценту отдела наноструктурных материалов института сцинтиляционных материалов (ИСМА) Национальной академии наук Украины, Научно-Технологического Концерна «Институт Монокристаллов» НАН Украины.

Васильченко Л. В. психологу санатория «Красиво».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АОЗ – антиоксидантная защита
АПУД – рассеянная эндокринная система
АФК – активные формы кислорода
БА – бронхиальная астма
БАВ – биологические активные вещества
БелГУ – Белгородский государственный университет
БОД – болезни органов дыхания
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГАМК – глутаминамасляная кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЗНОД – инфекционные заболевания нижнего отдела дыхания
ИЛ (IL) – интерлейкин
ИК – инфракрасный
КФ – коэффициент фильтрации
МКБ – международная классификация болезней
МЗРФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации
мг-экв./л – миллиграмм-эквивалент/литр
НИИ – научно-исследовательский институт
НПК – научно-производственный комплекс
НЭ – нейтрофильная эластаза
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПАВ – поверхностно активные вещества
ПВП – поливинилпирролидон
ПДК – предельно допустимая концентрация
ППП – потери при прокаливании
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РЛА – реография легочной артерии
РЛВ – давление в легочной артерии
СМД – сверхмалые дозы
СОД – супероксиддисмутаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СР – свободные радикалы
ТГФ – тетрагидрофурановый раствор
ТМ – тяжелые металлы
 $T_{пл}$ – температура плавления
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФ-диапазон – ультрафиолетовый диапазон
ФАТ – фактор активации тромбоцитов
ФВД – функция внешнего дыхания
ФКГ – фонокардиограмма
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких
ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦИПБ – церебральное информационное поле болезни
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМИ – электромагнитное излучение
ChN – анион фуллерена в тетрагидрофурановом водном растворе
DLS – динамическое светорассеяние
 C_{60} FWS – водный раствор фуллеренов
IgE – иммуноглобулин класса E
HyFn – гидратированный фуллерен
Mts. – метастазы
NO – оксид азота
Per os – через рот
R – радикал
SANS – малоугловое светорассеяние

ЛИТЕРАТУРА

1. Peter E. Cohan. Technology and Value Creation in Combinatorial Materials Science / COMBI 2001. The 4th Annual International Symposium on Combinatorial Approaches for New Materials Discovery. San Diego: CA USA, 2001. P. 231.
2. Phoenix C., Drexler E. Safe exponential manufacturing // *Nanotechnology*. 2006. Vol. 15, N 8. P. 869–872.
3. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // *Химическая физика*. 2003. Т. 22, № 2. С. 21–40.
4. Хадарцев А. А., Туктамышев И. Ш. Шунгит в медицине. Информационный материал. Тула, 2005. С. 5–6.
5. Матюхин С. И., Фроленков К. Ю. Участие молекул буферного газа в процессе образования фуллеренов // *Известия. Естественные науки. Орел ГТУ*, 2003. Т. 1–2. С. 68–70.
6. Андриевский Г. В., Ключков В. К., Деревянченко Л. И. Токсична ли молекула фуллерена C_{60} ?, или к вопросу: «какой свет будет дан фуллереновым нанотехнологиям – красный или все-таки зеленый?». Институт Терапии АМН Украины. 2004. С. 5–12.
7. Калинин Ю. К. Экологический потенциал шунгита // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 5–10.
8. Соколов В. И., Станкевич И. В. Фуллерены – новые аллотропные формы углерода: структура, электронное строение и химические свойства // *Успехи химии*. 1993. Т. 62, № 5. С. 455.
9. Tikhomirov A. A., Andrievsky G. V. Chronic alcoholization-induced damage to astroglia and intensification of lipid peroxidation in the rat brain protector effect of hydrated form of fullerene C_{60} // *Neurophysiology*. 2007. Vol. 39, N 2. P. 119–125.
10. Lai Y. L., Murugan P., Hwang K. C. Fullerene derivative attenuates ischemia-reperfusion-induced lung injury // *Life Sci*. 2003. Vol. 72, N 11. P. 1271–1278.

11. Mchedlov-Petrosyan N. O., Klochkov V. K., Andrievsky G. V. Colloidal dispersions of fullerene C_{60} in water: some properties and regularities of coagulation by electrolytes // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1997. Vol. 93. P. 4343–4346.
12. Lai H. S., Chen W. J., Chiang L. Y. Free radical scavenging activity of fullerenol on the ischemia-reperfusion intestine in dogs // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24, N 4. P. 450–454.
13. Онищенко Е. Н. Фуллерены как антиоксиданты // *Бюллетень ПерсТ.* 2002. Т. 22. С. 1.
14. Ширинкин С. В., Мартыненко К. А. Использование шунгитовой пасты «Шунгирит» для наружного применения у больных с остеохондрозом позвоночника // *Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека»*. Петрозаводск, 2007. С. 84–88.
15. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bolbukh T. V., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solutions of C_{60} fullerene with help of FT-IR Reflectance and UV-VIS spectroscopy // *Chem. Phys. Letters.* 2002. Vol. 364. P. 8–17.
16. Yang D. Y., Wang M. F., Chen I. L. et al. Systemic administration of water-soluble hexasulfonated C_{60} (FC4S) reduces cerebral ischemia-induced infarct volume in gerbils // *Neurosci Lett.* 2001. Vol. 311, N 2. P. 121–124.
17. Ширинкин С. В., Мартыненко К. А. Использование шунгитового фуллереноподобного углерода в лечении больных с неврологическими синдромами остеохондроза позвоночника // *72-я Научная конференция КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН «Университетская наука: взгляд в будущее»*. Курск, 2007. С. 155–157.
18. Ширинкин С. В. Использование шунгитовой пасты «Шунгирит» для наружного применения у больных с остеоартрозом различной локализации // *Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека»*. Петрозаводск, 2007. С. 80–84.
19. Andrievsky G. V., Zhmuro A. V., Zabobonina L. V. First clinical case of treatment of patient (volunteer) with rectal adenocarcinoma by hydrated fullerenes: natural course of the disease or non-specific anticancer activity / *The Electrochemical Society Interface*. Canada: Spring, 2000. P. 700.
20. Сыренский А. В., Галагудза М. М., Егорова Е. И. Предпосылки к изучению сердечно-сосудистых эффектов производных фуллерена // *Артериальная гипертензия*. 2004. Т. 10, № 3. С. 1–7.

21. Lu L. H., Lee Y. T., Chen H. W. et al. The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullereneol, polyhydroxylated C₆₀, on vascular smooth muscle cells // Br. J. Pharmacol. 1998. Vol. 123, N 6. P. 1097–1102.
22. Пиотровский Л. Б., Киселев О. И. На пути к наномедицине. Фуллерены в биологии. Северо-западное отделение Российской академии наук. СПб.: Росток, 2006. С. 257–258.
23. Ширинкин С. В. Медицинские нанотехнологии. Фуллеренотерапия (шунгитотерапия) в программах восстановительного лечения. Белгород, 2008. С. 5–28.
24. Ширинкин С. В. Применение шунгитового фуллереноподобного углерода в терапии бронхообструктивного синдрома // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 88–94.
25. Ширинкин С. В. Способ лечения больных с бронхообструктивным синдромом. Патент на изобретение № 2308296 от 20.10.2007 г.
26. Ширинкин С. В. Способ лечения больных с нарушениями памяти // Патент на изобретение № 2308296 от 20.10.2007 г.
27. Ширинкин С. В. Медицинские нанотехнологии. Использование природных фуллеренов при патологии памяти, внимания и реакций // Мир психологии. 2007. Т. 3, № 51. С. 170–174.
28. Запороцкая И. В., Чернозатонский Л. А. Исследование механизма положительного влияния фуллерена на процессы восстановления пространственной памяти // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 2. С. 117–119.
29. Чучалин А. Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей // Пульмонология. 1999. Т. 2. С. 6–9.
30. Чернеховская Н. Е., Ярема И. В., Вторенко В. И. и др. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии // Пульмонология. 2000. Т. 3. С. 41–43.
31. Воробьев Л. П., Бусаров Г. А. Факторы, влияющие на исходы острой пневмонии // Пульмонология. 1997. Т. 1. С. 18–24.
32. Путов Н. В., Симбирцев С. А. Клинические и экспериментальные аспекты пульмонологии // Вестник РАМН. 1998. Т. 1. С. 34–38.
33. Лаптев В. Я., Домникова Н. П., Горбунов Н. А. Рентгенологические особенности назокомиальных пневмоний // Пульмонология. 1999. Т. 4. С. 31–35.
34. Новиков Ю. К. Современные подходы к лечению пневмоний // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 5. С. 251–254.

35. Чучалин А. Г. Хронический обструктивный бронхит // Тер. Архив. 1997. Т. 3. С. 5–9.
36. Чучалин А. Г. Болезни легких курящего человека // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 5–13.
37. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Тяжелая внебольничная пневмония // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 5. С. 177–181.
38. Ширинкин С. В. Характеристика микроэлементного статуса при пневмонии у жителей региона Карелии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Петрозаводск, 2004. С. 3–15.
39. Смулевич В. Б. Профессия и рак. М.: Медицина, 2000. 80 с.
40. Щеплягина Л. А., Легонькова Т. И., Моисеева Т. Ю. Клиническая значимость дефицита цинка для здоровых детей: новые возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 16. С. 730–732.
41. Коваленко А. И., Масюк В. С., Доршакова Н. В. и др. Качество окружающей среды Республики Карелия и ее влияние на здоровье человека // Научно-практическая конференция «Состояние биосферы и здоровье людей». Пенза, 2001. С. 51–54.
42. Hozumi Yamada, Viktor V. Damiano, Ai-Ling, Ms. David R. Meranze et al. Microcirculation and hemostasis in influenza and acute viral respiratory infections complicated with pneumonitis // The American journal of pathology. 1982. Vol. 109, N 2. P. 145–156.
43. Lundback B., Stjernberg N., Torsberg B. et al. Epidemiology of respiratory symptoms lung function and important determinants // Thorax and Lung Disease. 1994. Vol. 75. P. 116–126.
44. Friedl R., Adamson I. Comparative pulmonary toxicity of various soluble found urban particulate dust // Exp. Lung Res. 2002. Vol. 28, N 7. P. 563–576.
45. Доршакова Н. В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Севера. Петрозаводск, 1997. С. 5–28.
46. Доршакова Н. В., Горюнов А. С., Карапетян Т. А., Ширинкин С. В. К вопросу о формировании «адаптационного синдрома» у здоровых жителей региона Карелии // Восьмой Международный симпозиум «Эколого-физиологические проблемы адаптации». М., 1998. С. 111–112.
47. Доршакова Н. В., Давыдов С. А. Хроническая обструктивная болезнь легких. Петрозаводск, 1998. С. 5–14.
48. Тернер-Уорвик. Иммунология легких / пер. с англ. М.: Медицина, 1982. С. 5–17.

49. Чучалин А. Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология. 1998. Т. 4. С. 5–29.
50. Величковский Б. Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии // Пульмонология. 2000. Т. 3. С. 10–18.
51. Харьков А. С., Чесникова А. И., Гайдар Е. Н. и др. Справочник пульмонолога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. С. 8–45.
52. Мартынов А. И., Мухин Н. А., Моисеев В. С., Галявин А. С. Клиническая физиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. Т. 1. С. 372–379.
53. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания. М.: Медицина, 2000. С. 181–206, 375–378.
54. Bogomolov B. P., Deviatkin A. V. Microcirculation and hemostasis in influenza and acute viral respiratory infections complicated with pneumonitis // Ter. Arkh. 2002. 74. N 3. P. 44–48.
55. Ильина Ю. М., Доршакова Н. В., Ширинкин С. В. Особенности течения пневмонии в экологически нестабильной среде // Молодежная научная школа «Биоиндикация-98». Петрозаводск, 1998. С. 210–215.
56. Гельцер Б. И., Печатников Л. М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией // Клиническая медицина. 1991. Т. 12. С. 35–37.
57. Караулов А. В., Марциновски В. Ю., Хваталин И. В. и др. Некоторые аспекты иммуномоделирующей терапии больных затяжной пневмонией в период реконвалесценции // Тер. Архив. 1986. Т. 4. С. 113–117.
58. Чиркин А. А., Огороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь, 1993. С. 61–66.
59. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература, 2000. Т. 3. С. 158–232.
60. Приказ Минздрава РФ от 9 октября 1998 г. № 300. Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких.
61. Алыбаев А. М., Бобков Ю. Г., Лосев А. С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Ижевск, 1988. С. 5–6.
62. Пермяков Н. К., Баринаева М. В. Клинико-анатомические и этиологические особенности крупозной пневмонии // Пульмонология. 1999. Т. 3. С. 92–96.
63. Проворотов В. М., Семенкова Г. Г., Великая О. В., Никитина Н. Н. Динамика клинических проявлений и активности ферментов в бронхиальном смыве при лечении больных затяжной пневмонией с применением энтеросорбента // Пульмонология. 1997. Т. 1. С. 32–35.

64. Яковлев С. В. Лечение инфекций нижних дыхательных путей у больных пожилого возраста // Тер. Архив. 1997. Т. 12. С. 57–66.
65. Матвейков Г. П. Лечение внутренних болезней. Минск: Беларусь, 1997. С. 28–33.
66. Раков А. Л., Панфилов Д. Н., Гельцер Б. И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом) // Пульмонология. 2001. Т. 1. С. 57–62.
67. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикрэлементозы. Киев: Здоровье, 1989. С. 42–53, 69–73, 77–83.
68. Bakke S., Baste V., Hanao R., Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents // Thorax. 1991. Vol. 46. P. 863–870.
69. Bouhafs R. K., Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria // Lung. 1999. Vol. 177, N 2. P. 101–105.
70. Bouhafs R. K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci // Pediatr. Pulmonol. 2000. Vol. 30, N 2. P. 106–130.
71. Nadel J. A. Some epithelial metabolic factors affecting airway smooth muscle // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. Vol. 138, N 6/2. P. 22–23.
72. Allergra L., Fabbri L. M., Picotti G., Mattoti. Bronchical epithelium and asthma // Eyr. Despir. J. 1989. Vol. 2, N 6. P. 460–468.
73. Gao Y., Vanhoutte D. M. Epithelium acts as a modulator and a diffusion barrier in the responses of canine airway smooth muscle // J. Physiol. 1989. Vol. 257. P. 240–251.
74. Morrison D., Rahman T., Lannan S., Macnee W. Epithelial permeability inflammation and oxidant stress in the air spaces of smokers // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1999. Vol. 159, N 2. P. 473–479.
75. Невзорова В. А., Елисеева Е. В., Зуга М. В. и др. Нитрооксидермические механизмы регуляции бронхов и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 13–18.
76. Орлов С. Н., Баранова И. А., Чучалин А. Г. Внутриклеточные системы сигнализации при патологии легких. Транспорт ионов в клетках дыхательных путей // Пульмонология. 1999. Т. 1. С. 77–83.
77. Sigal O. L., Becker K. L. Arachidonic acid is - lipoxygenase and airway epithelium // Am. Rev. Respir. Dis. 1988. Vol. 138, N 6/2. P. 35–40.
78. Storm L., Zerimech F., Rion Y. et al. Inhaled nitric oxide neither alters oxidative stress parameters nor induces lung inflammation in premature lambs

with maderate hyaline membrane diasease // *Biol. Neonate*. 1998. Vol. 73, N 3. P. 172–181.

79. Гембицкий Е. В., Новоженев В. Г. Принципы и методы современной патогенетической терапии острой пневмонии // *Клиническая медицина*. 1994. Т. 5. С. 7–12.

80. Малышенкова И. К., Дидковский Н. А. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10, № 21. С. 973–977.

81. Михайленко А. А., Покровский В. И. Вторичная иммунная недостаточность // *Тер. Архив*. 1998. Т. 11. С. 5–9.

82. Новоженев В. Г., Гембицкий Е. В. Пневмонии у молодых мужчин в экстремальных условиях // *Клиническая медицина*. 1998. Т. 3. С. 18–20.

83. Сильвестров В. И., Караулов А. В., Марциновски В. Ю. и др. Особенности лечения острой пневмонии в пожилом и старческом возрасте // *Тер. Архив*. 1984. Т. 9. С. 20–24.

84. Сильвестров В. П. О диагностике и лечении пневмоний // *Тер. Архив*. 1998. Т. 9. С. 45–49.

85. Соколова Е. И. *Клиническая иммунология*. М.: Медицина, 1998. С. 79–89.

86. Новоженев В. Г., Горлика Н. К., Колomoец Н. М. и др. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов больных пневмонией на функции фибробластов // *Пульмонология*. 1995. Т. 3. С. 84–88.

87. Караулов А. В. *Клиническая иммунология*. М.: Мед. информ. агентство. 1999. С. 114–144.

88. Afanasyeva I. B., Ostakhovitch E. A., Mikhalehik E. V. et al. Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin bu complexation with transition metals // *Biochem. Pharmacol*. 2001. Vol. 61, N 6. P. 677–684.

89. Chen J. R., Weng C. N., Ho T. J. et al. Identification of the copper-zinc superoxide dismutase activity in micoplasma hyopneumoniae // *Vet. Microbiol*. 2000. Vol. 73, N 4. P. 301–310.

90. Дремина Е. С., Шаров В. С., Владимиров Ю. А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов. Методологические аспекты // *Пульмонология*. 1995. Т. 1. С. 73–75.

91. Airide A. I. Serial copper and ceruloplasmin levels in African newborns with emphasis on the sick and stable preterm infat and their antioxidant capacities // *Early Hum. Dev*. 1998. Vol. 52, N 3. P. 199–210.

92. Коган А. Х., Даниляк И. Г., Стремоухов А. А. Реакция генерации активных форм кислорода лейкоцитами на гистамин при различных формах тяжести обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 30–33.
93. Ledwozyw A., Stolarczyk H. The involvement of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of bronchopneumonia in calves. I. Activated granulocyte induced lipid peroxidation in red blood cells // Acta. Vet. Hung. 1991. Vol. 39, N 3–4. P. 175–85.
94. Nowak D., Zieba M., Zawiasa D. et al. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia // Monaldi Arch. Chest. Dis. 1996. Vol. 51, N 3. P. 188–93.
95. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. 2001. Т. 3. С. 45–51.
96. Ландышев С. Ю. Факторы риска и молекулярно-клеточные механизмы затяжного течения пневмонии // Тер. Архив. 1998. Т. 3. С. 41–44.
97. Проворотов В. М., Бузуртанов В. И. Сравнительная оценка состояния сурфактантной системы при пневмонии и раке легкого // Пульмонология. 1996. Т. 1. С. 32–34.
98. Прозорова Г. Г., Сильвестров В. П., Символосов С. И., Никитин А. В. Эффективность мембраностабилизирующей терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. Архив. 1997. Т. 10. С. 34–36.
99. Бутенко Г. М., Быць Ю. В., Горбань В. А. Микроэлементный статус при пневмонии // Патологическая физиология. 1977. Т. 3. С. 184–192.
100. Смуглов Е. П., Кузнецов Н. С., Нескормный В. Н. Возможности коррекции антипротеазного потенциала у больных острой пневмонией // Пульмонология. 1998. Т. 2. С. 71–73.
101. Федосеев Г. Б., Емельянов А. В., Малакаускас К. К. и др. Терапевтические возможности сульфата магния при бронхиальной астме // Тер. Архив. 1991. Т. 63, № 12. С. 27–29.
102. Galland L. Magnesium. // J. Cell. Physiol. 1988. Vol. 75–76. P. 290–299.
103. Stanley S. Tai., Chi-Jen Lee., Ruth E. Winter. Hemin utilization is related to virulence of streptococcus pneumoniae // Infection and immunity. 1993. Vol. 12. P. 5401–5405.
104. Бала Ю. М., Лифшиц В. М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней. Воронеж, 1973. С. 22–23.
105. Скулачев В. П. H₂O₂-сенсоры легких и кровеносных сосудов и их роль в антиоксидантной защите организма // Пульмонология. 2000. Т. 2. С. 6–9.

106. Брюханова Э. В., Осипов А. Н., Владимиров В. А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 56–59.
107. Соодаева С. К., Острахович Е. А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при взаимодействии с асбестом // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 50–52.
108. Руссу В. Г. О роли легочного кровообращения в системе защитных механизмов легких и патогенезе пневмонии // Педиатрия. 1981. Т. 1. С. 14–16.
109. Юлдашев К. Ю., Камилов М. К., Махмудова З. У., Ирмухамедов Р. А. Эритроцитарные фосфолипиды, гемокоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией // Клиническая медицина. 1987. Т. 3. С. 45–48.
110. Данциг И. И., Скипский И. М., Смольская Г. П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика // Тер. Архив. 1999. Т. 3. С. 32–35.
111. Либман О. Л., Чучалин А. Г., Шугинин И. О. Лечение бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами // Пульмонология. 2006. Т. 6. С. 84–87.
112. Демко И. В., Гордеева Н. В., Петрова М. М., Артюхов И. П. Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля // Пульмонология. 2007. Т. 2. С. 68–73.
113. Биличенко Т. Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. д. м. н. А. Г. Чучалина. М.: Агар, 1997. Т. 1. С. 400–423.
114. Минкалов Э. К. Распространенность бронхиальной астмы и ее факторов риска среди взрослого населения Республики Дагестан в зависимости от производственных и климатических условий // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 103–105.
115. Rottem M., Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease // Int. Arch. Allergy Immunol. 2003. Vol. 132. P. 210–214.
116. Barnes K. C., Marsh D. G. The genetics and complexity of allergy and asthma // Immunol. Today. 1998. Т. 19. С. 325–332.
117. Jarvis D., Burney P. Epidemiology of atopy and atopic diseases // Allergy and allergic diseases / Ed. A. B. Kay. Blackwell Science. Oxford, 1997. P. 1208–1224.
118. Woolcock A. J., Peat J. K. Evidence for the increase of asthma worldwide. The rising trends in asthma / Ed. D. Chadwick, G. Cadrew // J. Wiley and Sons. Chichester, 1997. P. 122–139.

119. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В., Гавришина Е. А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // Пульмонология. 2006. Т. 6. С. 94–103.
120. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. 2003. Т. 2, № 12. С. 498–508.
121. Пузырев В. П., Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Кобякова О. С. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с atopической бронхиальной астмой // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 2. С. 86–92.
122. Coca A. F., Cooke R. A. On the phenomenon of hypersensitiveness // J. Immunol. 1923. Vol. 8. P. 163–182.
123. Cookson W.O.C.M. A new gene for asthma: would you ADAM and Eve it? // Trends Genet. 2003. Vol. 19. P. 169–172.
124. Cookson W.O.C.M., Sharp P. A., Faux J. A., Hopkin J. M. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q // Lancet. 1989. P. 1292–1295.
125. Hopkin J. Molecular genetics of the high affinity IgE receptor // Allergy. 1996. Vol. 33. P. 97–108.
126. Anderson G. G., Cookson W.O.C.M. Recent advances in the genetics of allergy and asthma // Mol. Med. Today. 1999. Vol. 5. P. 264–273.
127. Lin S., Cicala C., Scharenberg A. M. et al. The Fc ϵ RI subunit functions as an amplifier of the Fc ϵ RI-mediated cell activation signals // Cell. 1996. Vol. 85. P. 985–995.
128. Zhang Y., Lefort J., Kearsey V. et al. A genome-wide screen for asthma-associated quantitative trait loci in a mouse model of allergic asthma // Hum. Mol. Genet. 1999. Vol. 8. P. 601–605.
129. Иващенко Т. Э., Сиделева О. Г., Петрова М. А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме // Генетика. 2001. Т. 3791. С. 107–111.
130. Колчанов Н. А., Ананько Е. А., Колпаков Ф. А. и др. Генные сети // Молекулярная биология. 2000. Т. 34, № 4. С. 533–544.
131. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Огородова Л. М. и др. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 492–503.
132. Paul W. E., Seder R. A. Lymphocyte response and cytokines // Cell. 1994. Vol. 76. P. 241–251.

133. Stavnezer J. Antibody class switching // *Adv. Immunol.* 1996. Vol. 61. P. 79–146.
134. Holgate S. T. The epidemic of allergy and asthma // *Nature.* 1999. Vol. 402, N 2. P. 4.
135. Chung K. F., Barnes P. J. Cytokines in asthma // *Thorax.* 1999. Vol. 54. P. 825–857.
136. Ricci M., Matucci A., Rossi O. Pathogenetic mechanisms and genetic aspects of bronchial asthma // *ACI International.* 1997. Vol. 9. P. 141–148.
137. Kita H., Gleich G. J. Chemokines active on eosinophils. Potential roles in allergic inflammation // *J. Exp. Med.* 1996. Vol. 183. P. 2421–2426.
138. Фрейдин М. Б., Брагина Е. Ю., Петровский Ф. И. и др. Анализ связи полиморфизма генов GSTT1, GSTM1, CYP2C19 и CYP2E1 с атопией у жителей г. Томска // *Медицинская иммунология.* 2003. Т. 5, № (1/2). С. 107–112.
139. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Пузырев В. П. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы // *Медицинская генетика.* 2003. Т. 2, № 3. С. 130–135.
140. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П., Огородова Л. М. и др. Оценка ассоциации полиморфизма T113M гена IL9 с бронхиальной астмой // *Генетика.* 2000. Т. 36, № 4. С. 559–561.
141. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П., Огородова Л. М. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // *Генетика.* 2002. Т. 38, № 12. С. 1710–1718.
142. Adjers K., Pessi T., Karjalainen J. et al. Epistatic effect of IL1A and IL4RA genes on the risk of atopy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 445–447.
143. Sandford A. J., Chagani T., Zhu S. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 106. P. 135–140.
144. Fageras Bottcher M., Hmani-Aifa M., Lindstrom A. et al. ATLR4 polymorphism is associated with asthma and reduced lipopolysaccharide-induced interleukin 12(p70) responses in Swedish children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 561–567.
145. Freidin M. B., Kobayakova O. S., Ogorodova L. M., Puzyrev V. P. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease // *Comparative Func. Genom.* 2003. Vol. 4. P. 346–350.

146. Fryer A. A., Bianco A., Hepple M. et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. P. 1437–1442.
147. Fryer A. A., Spiteri M. A., Bianco A. et al. The -403 G > A promoter polymorphism in the RANTES gene is associated with atopy and asthma // *Genes Immun.* 2000. Vol. 3. P. 509–514.
148. Graves P. E., Kabesch M., Halonen M. et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene associated with total serum IgE levels in three populations of white children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105. P. 506–513.
149. He J.-Q., Chan-Yeung M., Becker A. B. et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children // *Genes Immun.* 2003. Vol. 4. P. 385–389.
150. Hoffjan S., Ostrovnaja I., Nicolae D. et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 113. P. 511–518.
151. Moffatt M. F., Cookson W.O.C.M. The genetics of specific allergy // *Allergy.* 1996. Vol. 33. P. 71–96.
152. Moffatt M. F., Cookson W.O.C.M. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 551–554.
153. Moffatt M. F., Schou C., Faux J. A. et al. Germline TCR-A restriction of immunoglobulin E responses to allergen // *Immunogenetics.* 1998. Vol. 46. P. 226–230.
154. Nickel R. G., Casolaro V., Wahn U. et al. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. P. 1612–1616.
155. Nicolae D., Cox N. J., Lester L. et al. A fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21 // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 349–357.
156. Ramsey C. D., Lazarus R., Camargo C. A. et al. Polymorphisms in the interleukin 17F gene (IL17F) and asthma // *Genes Immun.* 2005. doi:10.1038/sj.gene.6364170.
157. Laing I. A., Goldblatt J., Eber E. et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma // *J. Med. Genet.* 1998. Vol. 35. P. 463–467.
158. Rosenwasser L. J., Klemm D. J., Dresback J. K. et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy // *Clin. Exp. Allergy.* 1995. Vol. 25. P. 74–78.

159. Sandford A. J., Chan H. W., Wong G. W. Candidate genetic polymorphisms for asthma in Chinese schoolchildren from Hong Kong // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004. Vol. 5. P. 519–527.
160. Van der Pouw Kraan T. C., van Veen A., Boeijs L. C. et al. An IL13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma // *Genes Immun.* 1999. Vol. 1. P. 61–65.
161. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine // *Thorax.* 1999. Vol. 54. P. 818–824.
162. Tanaka K., Sugiura H., Uehara M. et al. Association between mast cell chymase genotype and atopic eczema: alone and those with atopic eczema and atopic respiratory disease // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 800–803.
163. Baldini M., Lohman I. C., Halonen M. et al. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 levels and with total serum immunoglobulin E // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. Vol. 20. P. 976–983.
164. Вавилин В. А., Макарова С. И., Ляхович В. В. и др. Оценка связи генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков с некоторыми проявлениями сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2002. Т. 1. С. 74–77.
165. Hu X., O'Donnell R., Srivastava S. K. et al. Active site architecture of polymorphic forms of human glutathione S-transferase P1-1 accounts for their enantioselectivity and disparate activity in the glutathione conjugation of 7-, 8-, dihydroxy-9-, 10.-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 235. P. 424–428.
166. Kabesch M., Carr D., Weiland S. K., von Mutius E. et al. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol. 34. P. 340–345.
167. Pykalainen M., Kinoshita R., Valkonen S. et al. Association analysis of common variants of STAT6, GATA3 and STAT4 to asthma and high serum IgE phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. P. 80–87.
168. Holla L. I., Schuller M., Buckova D. et al. Neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism and IgE-mediated allergy in the Central European population // *Allergy.* 2004. Vol. 59. P. 548–552.
169. Kruse S., Mao X. Q., Heinzmann A. et al. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatric PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 66. P. 1522–1530.
170. Senak M., Pierzchalska M. M., Bazan-Socha S. et al. Enhanced expression of the leukotriene C(4)synthase due to overactive transcription of an

allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004. Vol. 23. P. 290–296.

171. Hall I. P., Wheatley A., Christie G. et al. Association of CCR5 delta32 with reduced risk of asthma // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1264–1265.

172. Hill M. R., Cookson W.O.C.M. A new variant of the subunit of the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI- E237G): associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5. C. 959–962.

173. Heinzmann A., Mao X. Q., Akaiwa M. et al. Genetic variants of IL-13 signaling and human asthma and atopy // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9. P. 549–559.

174. Fukui H., Ogasawara Y., Migita O. et al. Association between a polymorphism in cysteinyl leukotriene receptor 2 on chromosome 13q14 and atopic asthma // *Pharmacogenetics.* 2004. Vol. 14. P. 683–690.

175. Kruse S., Japha T., Tedner M. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor gene are associated with atopy and influence the signal transduction // *Immunology.* 1999. Vol. 96. P. 365–371.

176. Mitsuyasu H., Izuhara K., Mao X.-Q. et al. Ile50Val variants of IL4Ra upregulate IgE synthesis and associate with atopic asthma // *Nat. Genet.* 1998. Vol. 19. P. 119–120.

177. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.-Q. et al. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α-chain in IgE synthesis // *J. Immunol.* 1999. Vol. 162. P. 1227–1231.

178. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in gene encoding for the 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993. Vol. 8. P. 334–339.

179. Shirakawa T., Li A., Dubowitz M. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 7. P. 125–129.

180. Shirakawa T., Mao X.-Q., Sasaki S. et al. Association between atopic asthma and a coding variant of FcεRI in a Japanese population // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5. P. 1129–1130.

181. Сафронова О. Г., Вавилин В. А., Ляпунова А. А. Взаимосвязь между полиморфизмом глутатионовой S-трансферазы P1 и бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* 2003. Т. 10. С. 73–75.

182. Gao J. M., Lin Y. G., Qui C. C. et al. Beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in Chinese Northern asthmatics // *J. Chin. Med. Sci.* 2004. Vol. 3. P. 164–169.

183. Gao P. S., Huang S. K. Genetic aspects of asthma // *Panminerva Med.* 2004. Vol. 46. P. 121–134.
184. Gao P.-S., Mao X.-Q., Roberts M. H. et al. Variants of STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) in atopyc asthma // *J. Med. Genet.* 2000. Vol. 37. P. 380–382.
185. Hershey G. K., Friedrich M. F., Esswein L. A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor // *New Eng. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1720–1725.
186. Alm J. S., Sanjeevi C. B., Miller E. N. et al. Atopy in children in relation to BCG vaccination and genetic polymorphisms at SLC11A1 (formerly NRAMP1) and D2S1471 // *Genes Immun.* 2002. Vol. 3. P. 71–77.
187. Hasegawa K., Tamari M., Shao C. et al. Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma // *Hum. Genet.* 2004. Vol. 115. P. 295–301.
188. Hirota T., Obara K., Matsuda A. et al. Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma // *J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 49. P. 370–375.
189. Van Eerdewegh P., Little R. D., Dupuis J. et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness // *Nature.* 2002. Vol. 4186. P. 426–430.
190. Yan L., Galinsky R. E., Bernstein J. A. et al. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma // *Pharmacogenetics.* 2000. Vol. 10. P. 261–266.
191. Вавилин В. А., Макарова С. И., Ляхович В. В. и др. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой // *Генетика.* 2002. Т. 38, № 4. С. 539–545.
192. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Макарова С. И. Роль ферментов биотрансформации в предрасположенности к БА и формировании особенностей ее клинического фенотипа // *Вестник РАМН.* 2000. Т. 12. С. 36–41.
193. Ляхович В. В., Гавалов С. М., Вавилин В. А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации и особенности бронхиальной астмы у детей // *Пульмонология.* 2002. Т. 12. С. 31–38.
194. Zou J., Young S., Zhu F. et al. Microarray profile of differently expressed genes in a monkey model of allergic asthma // *Genome Biol.* 2002. Т. 3. Research 0020.1–0020.13. Available at [http:// genomebiology.com/2002/3/5/research/0020](http://genomebiology.com/2002/3/5/research/0020).
195. Приходько О. Б., Ландышев Ю. С., Романцова Е. Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности // *Пульмонология.* 2005. Т. 1. С. 73–76.

196. Архипов В. В., Валеев Р. Ш., Махмутходжаев А. Ш. и др. Заболевания легких при беременности. М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. 88 с.
197. Фассахов Р. С. Дышите глубже – вы беременны (школа молодой матери) // Астма и аллергия. 1997. Т. 1. С. 6–7.
198. Фассахов Р. С. Радость материнства астма не отнимет // Астма и аллергия. 1998. Т. 2. С. 3.
199. Лотоцкий А. Ю. Значение микросоциальных и личностных факторов в патогенезе бронхиальной астмы и роль психотерапии у этих больных: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 1994. С. 3–12.
200. Николаева В. В. Психологические аспекты рассмотрения внутренней картины болезни // Психологические проблемы психогигиены, психопрофилактики и медицинской психологии. Л.: Наука, 1976. С. 12–28.
201. Николаева В. В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. М.: Наука, 1995. С. 37–48.
202. Булатов П. К., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. Л.: Медицина, 1975. 56 с.
203. Булатов П. К., Филиппов В. Л. Вопросы гематологии, нефрологии и пульмонологии. М.: Медицина, 1975. С. 330–332.
204. Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. М.: «Эксмо», 2002. С. 56–58.
205. Куприянов С. Ю., Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма как способ психологической адаптации к микросоциальной среде // Тер. Архив. 1985. Т. 5. С. 31–36.
206. Целибеев Б. А. Психические нарушения при соматических заболеваниях. М.: Медицина, 1999. С. 5–18.
207. Коваленко Н. А. Эмоциональный и телесный опыт ребенка с бронхиальной астмой. М.: Медицина, 1998. С. 9–27.
208. Gamlin L. Mast cells respond to Pavlovian conditioning // New Sci. 1989. Vol. 1649, N 121. P. 38.
209. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996. С. 112–126.
210. Волков В. Т. Личность и болезнь. Томск, 1995. С. 5–17.
211. Зубцовская Н. Н., Беляева А. П., Трофимов В. И. Влияние гормонов эндокринных желез на проходимость бронхов // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Л.: Наука, 1984. С. 116–132.
212. Трофимов В. И. Современные представления о роли гормональных нарушений в патогенезе бронхиальной астмы Л.: ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, 1989. С. 32–34.

213. Ландышев Ю. С. Результаты комплексного исследования эндокринной системы у больных бронхиальной астмой / под ред. Г. Б. Федосеева. Л.: Медицина, 1985. С. 41–44.
214. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M. G., Calvo J. R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-gamma production by human circulating CD4⁺ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes // J. Immunol. 1997. Vol. 159, N 2. P. 574–581.
215. Murray C. J. L., Lopez A. D. Evidence-based health policy-lessons the Global Burden of Disease // Study. Science. 1996. Vol. 274. P. 740–743.
216. Thom T. J. International comparisons in COPD mortality // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Vol. 140. P. 27–34.
217. Behera D., Jindal S. K. Respiratory symptoms in women using domestic cooking fuels // Chest. 1991. Vol. 100. P. 385–388.
218. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. / Под ред. д. м. н. А. Г. Чучалина. М.: Изд-во «Атмосфера», 2003. С. 11–47.
219. Сахарова Г. М., Чучалин А. Г. Лечение табачной зависимости // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 5. С. 168–173.
220. Peto R., Lopez A. D. et al. Mortality from tobacco in developed countries indirect estimation from national vital statistic // The Lancet. 1992. Vol. 339. P. 1268–1278.
221. Доршакова Н. В., Карапетян Т. А., Кочерин С. В., Ширинкин С. В. Результаты пульмонологического скринингового исследования населения Республики Карелия // Международная конференция «Актуальные вопросы пульмонологии». Петрозаводск, 2000. С. 36.
222. Федосеев Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Наука, 1995. С. 139–149.
223. Трубников Г. В., Варшавский Б. Я., Галактионова Л. Н. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией // Пульмонология. 2002. Т. 4. С. 37–40.
224. Кубраков Д. В. Как раскрыли тайну карельского шунгита // Комсомольская правда. 2005. № 11. С. 4.
225. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Derevyanchenko L. I. Is C₆₀ fullerene molecule toxic?! Fullerenes, Nanotubes and Carbon // Nanostructures. 2005. Vol. 13, N 4. P. 363–376.
226. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bordyuh A., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solution of C₆₀ fullerenes with

help of FT-IR reflectance and UV-VIS spectroscopy // Chem. Phys. Letters. 2002. Vol. 364. P. 8–17.

227. Ширинкин С. В., Чурносков М. И., Карапетян Т. А. Роль фуллеренов в терапии болезней органов дыхания // Клиническая медицина. 2008. Т. 8. С. 17–21.

228. Григорьева Е. Н., Рожкова Н. Н., Зайденберг А. З., Григорьев Ф. Н. Применение шунгитового углерода в восстановительной переработке угля на примерах реакций с модельными соединениями // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 161–166.

229. Резников В. А., Полеховский Ю. С. К вопросу о концентрации и распределении фуллеренов в заонежских шунгитах // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 124–128.

230. Рожкова Н. Н., Андриевский Г. В. Нанокolloиды шунгитового углерода. Экстракция фуллеренов водосодержащими растворителями // Международная конференция «Минералогия и жизнь». Сыктывкар, 2000. С. 53–55.

231. Хадарцев А. А., Туктамышев И. Ш., Туктамышев И. И. Шунгиты в медицинских технологиях // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 2. С. 83.

232. Андриевский Г. В., Росляков А. Д., Клочков В. К. и др. Антиоксиданты нового поколения на основе молекулярно-коллоидных растворов фуллеренов в воде // Шестая Международная конференция «Биоантиоксидант». М., 2002. С. 36–37.

233. Vogler E. A. Advances in Colloid and Interface // Science. 1998. Vol. 74. P. 69.

234. Rozhkova N. N., Griбанov A. V. On structural units of shungite carbon // An International conference on Carbon at the Robert Gordon University, Aberdeen. Scotland, 2006. Vol. 1. P. 71.

235. Рожкова Н. Н. Изменение свойств шунгитов, обусловленное взаимодействием с водой // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 10–17.

236. Копятевич М. С., Суханов А. А. Изучение процесса вымывания водой материала породы шунгитов Карелии // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 1998. С. 134–139.

237. Moussa F., Chretien P., Dobois P. et al. The influence of C₆₀ powders on cultured human leukocytes // *Full. Technol.* 1995. Vol. 3. P. 333–342.
238. Gharabi N., Pressac M., Hadchouel M. et al. Fullerene is an vivo powerful antioxidant with no acute or sub-acute toxicity // *Nano Letters.* 2005. Vol. 5. P. 2578–2585.
239. Scrivens W. A., Tour J. M., Creek K. E., Pirisi L. Synthesis of ¹⁴C-labeled C₆₀ its suspension in water and its uptake by human keratinocytes // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. Vol. 116. P. 4517–4518.
240. Alargova R. G., Deguchi S., Tsujii K. Stable colloidal dispersions of fullerenes in polar organic solvents // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123. P. 10460–10467.
241. Deguchi S., Alargova R. G., Tsujii K. Stable dispersions of fullerenes C₆₀ and C₇₀ in water. Preparation and characteristics // *Langmuir.* 2001. Vol. 17. P. 6013–6017.
242. Fortner I. D., Lion G. Y., Sayes C. M. et al. C₆₀ in water nanocrystal formation and microbial response // *Environ. Sci. Technol.* 2005. Vol. 39. P. 4307–4316.
243. Andrievsky G. V., Kosevich M. V., Vovk O. M. et al. On the production of an aqueous colloidal solution of fullerenes // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995. Vol. 12. P. 1281–1282.
244. Labille J., Brant J., Vilieras F., Thill A. et al. Affinity of C₆₀ fullerene with water // *Fullerenes Nanotubes and Carbon nanostructures.* 2006. Vol. 14. P. 307–314.
245. Oberdorster E., Zhu S., Blickley T. M. et al. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles effects of fullerene (C₆₀) on aquatic organisms // *Carbon.* 2006. Vol. 44. P. 1112–1120.
246. Авцын А. П., Строчкова Л. Г., Жаворонкова А. Л. Клеточный гомеостаз и микроэлементы // *Архив патологии.* 1988. Т. 9. С. 6–11.
247. Chen J. R., Weng C. N., Ho T. J. et al. Identification of the copper-zinc superoxide dismutase activity in *Mycoplasma hyopneumoniae* // *Vet. Microbiol.* 2000. Vol. 73, N 4. P. 301–310.
248. Александров П. Н., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. Влияние оксипутирата лития на микроциркуляцию в слизистой оболочке защитного мешка хомячка в постшемическом периоде // *Пат. физиология и эксперим. медицина.* 1991. Т. 1. С. 26–28.
249. Волков В. С., Кириленко Н. П. О вегетативно-соматических нарушениях у больных железодефицитной анемией // *Гематология и трансфузиология.* 1999. Т. 3. С. 43–44.

250. Дещекина М. Ф., Демин В. Ф. Микроэлементы и перинатальное развитие // Педиатрия. 1985. Т. 4. С. 69–73.
251. Зурдинов А. З., Асанбаев Г. М., Тилиякеева У. М., Максутов К. М. О фармакологических свойствах лития // Здравсохранение Киргизии. 1989. Т. 1. С. 53–56.
252. Кончаловский М. В., Шишкова Т. В., Чотий В. Г., Баранов А. Е. Применение карбоната лития в качестве лейкоциммулятора при острой лучевой болезни человека // Гематология и трансфузиология. 1989. Т. 3. С. 16–22.
253. Кортнев А. И., Ляшева А. П., Донцов Г. И. Микроэлементы в клиническом освещении. Свердловск, 1969. С. 126–128.
254. Кушневa В. С. Токсикологическая характеристика и обоснование ПДК аэрозоля лития в воздухе рабочей зоны // Гигиена и санитария. 1990. Т. 5. С. 36–39.
255. Ленинджер А. Л. Основы биохимии. М.: Медицина, 1985. Т. 1. С. 294–299. Т. 3. С. 884–889.
256. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. Т. 1. С. 108–100.
257. Мельник В. А., Мельник А. И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области // Педиатрия. 1988. Т. 12. С. 105–106.
258. Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам. М.: Медицина и питание, 2000. 91 с.
259. Прегер С. М. Микроэлементы и иммунологическая реактивность организма. Томск, 1979. С. 5–12, 26–33, 38–48.
260. Решетник Л. А., Парфенова Е. О. Селен и здоровье человека // Российский педиатрический журнал. 2000. Т. 2. С. 41–43.
261. Сюрин С. А., Деревоедов А. А., Петреян В. П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом и использование микроэлемента селена // Пульмонология. 1995. Т. 1. С. 43–46.
262. Тимакин Н. П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине // Материалы научной конференции института и ЦНИЛ. Томск, 1977. С. 5–20.
263. Яворский Л. Л., Гольдштейн И. А., Зиль М. А., Яворский Л. И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях // Тер. Архив. 1984. Т. 6. С. 84–87.
264. Blace R. E., Sazawal S. Zinc and childhood infections disease morbidity and mortality // Br. J. Nutr. 2001. Vol. 85, N 2. P. 125–129.

265. Mahalanabis D., Chowdhury Jana S. et al. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia a double-blind randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, N 3. P. 604–607.
266. Галенко-Ярошевский П. А., Столярчук А. А., Любимов Б. И. и др. Влияние солей лития на деятельность сердца // *Фармакология и токсикология.* 1988. Т. 5. С. 115–118.
267. Максutow К. М., Зурдинов А. З., Нанаев М. Т. и др. Тромбоцитопении и лейкоцитопении, разработка новых фармакотерапевтических средств и их коррекция. *Гематология и трансфузиология.* 1998. Т. 2. С. 22–26.
268. Максutow К. М., Зурдинов А. З., Джакубеков А. У., Лепшин В. Н. Синтез, токсичность и гемопозитическая активность сукцината лития // *Химико-фармацевтический журнал.* 1998. Т. 11. С. 17–21.
269. Сачек М. Г., Фомин А. В., Косинец А. Н. Влияние лития оксидбутирата на состояние симпатико-адреналовой системы у больных при экстренных операциях на органах брюшной полости // *Здравоохранение Белоруссии.* 1989. Т. 10. С. 23–27.
270. Цыбанев О. А., Князева Г. В., Процорова Т. К. Влияние карбоната лития на пострadiационное восстановление системы крови в экспериментах // *Гематология и трансфузиология.* 1986. Т. 10. С. 25–29.
271. Ширинкин С. В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии // *Пульмонология.* 2003. Т. 13, № 4. С. 104–108.
272. Ширинкин С. В., Доршакова Н. В. Ионы кадмия и лития в окружающей среде и их влияние на организм человека при пневмонии // *Российский академический журнал.* 2003. Т. 3, № 1. С. 84–91.
273. Емельянов А. В., Гончарова В. А., Синицин Т. М. Эффективность лечения аэрозолем сульфата магния больных бронхиальной астмой // *Тер. Архив.* 1997. Т. 36. С. 35–38.
274. Кактурский Л. В. Ванадий и другие микроэлементы // *Архив патологии.* 1990. Т. 52, № 6. С. 76–78.
275. Колпакова А. Ф., Седых К. Р., Максимов Н. Г. Содержание некоторых биоэлементов и электролитные парамагнитные характеристики биосред больных ХНЗЛ на Севере // *Пульмонология.* 1995. Т. 3. С. 70–73.
276. Мамедов Я. Д. Микроэлементы в СССР. М.: Наука, 1985. Т. 26. С. 57–67.
277. Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Наука, 1977. С. 67–71.

278. Бакалов И. М., Дуплянкин О. А., Елисеева Н. А. и др. Поражение почек при производственном воздействии свинца и кадмия // Тер. Архив. 1995. Т. 5. С. 34–36.
279. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1982. С. 619–620.
280. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. Т. 1. С. 538–541.
281. Волков Н. А., Карплюк И. А. Изучение мутагенной активности кадмия при пероральном поступлении // Вопросы питания. 1990. Т. 1. С. 74–76.
282. Волкотруб Л. П., Яковлева В. В. Роль микроэлементов в этиологии и патогенезе опухолевого роста // Вопросы онкологии. 1988. Т. 34, № 4. С. 400–405.
283. Гельденскиольд Р. С., Новиков Ю. В., Хамидулин Р. С. и др. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // Санитария и гигиена. 1989. Т. 5–6. С. 6–9.
284. Голуб Н. И. Влияние курения на состояние иммунитета и антипротеазную защиту // Тер. Архив. 1996. Т. 1. С. 64–67.
285. Длин В. В., Османов И. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Российский мед. журнал. 1997. Т. 6. С. 48–51.
286. Карплюк И. А., Волкова Н. А., Попов В. И., Степанкова Е. Н. Обоснование безопасной дозы суточного поступления кадмия в организм с пищей // Вопросы питания. 1987. Т. 4. С. 70–73.
287. Келлер А. Л., Кувакин В. И. Медицинская экология. СПб.: Petros, 1998. С. 78–94.
288. Ленихен Дж., Флетчер Ж. Здоровье и окружающая среда. М.: Мир, 1979. 231 с.
289. Можаяев Е. А., Литвинов А. Н. Биомониторинг металлов // Гигиена и санитария. 1988. Т. 7. С. 53–57.
290. Нурмуханбетов Е. П., Кашеева А. И., Иксымбаев Ж. С. Индукция кадмием ПОЛ в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой // Гигиена питания. 1989. Т. 3. С. 77–78.
291. Орлов А. С., Безуглова О. С. Биогеохимия. Ростов-на-Дону, 2000. С. 130–134, 248–275.
292. Петровский Б. Ф. Кадмий. Большая медицинская энциклопедия. 1977. Т. 10. С. 34–35.
293. Русаков И. В., Мухамбетов Л. Х., Пиртахия Н. В., Коганова З. И. Оценка опасности промышленных отходов, содержащих тяжелые металлы // Гигиена и санитария. 1998. Т. 4. С. 27–29.

294. Шопов В. Л., Сыловски П. Ц., Петрова П. К., Данчева В. И. Влияние ацетата кадмия и ионизирующей радиации на альвеолярные макрофаги // Гигиена и санитария. 1997. Т. 1. С. 37–39.
295. Ануфриева С. И., Исаев В. И., Лосев Ю. Н. и др. Оценка возможности использования природного материала – шунгита для очистки нефтесодержащих стоков // Международный симпозиум «Углеродсодержащие формации в геологической истории». Петрозаводск, 2000. С. 156–160.
296. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Там же. С. 123–149.
297. Воейков В. Л. Вода – основа живого состояния жизненных функций // Там же. М., 2008. С. 23–24.
298. Андриевский Г. В. Универсальная биологическая активность гидратированного фуллерена и его наноструктур, как ключ к пониманию закономерностей действия сверхмалых доз // Там же. М., 2008. С. 6–7.
299. Воейков В. Л., Виленская Н. Д., До Минь Ха и др. Влияние гидратированных фуллеренов в сверхмалых дозах на макроскопические флуктуации скоростей реакций в водных системах // Там же. М., 2008. С. 24–25.
300. До Минь Ха, Виленская Н. Д., Малышенко С. И. и др. Влияние гидратированных фуллеренов в сверхмалых дозах на щелочную фосфатазу и пероксидазу *in vitro* // Там же. М., 2008. С. 34–35.
301. Андриевский Г. В., Клочков В. К. <http://www.fullwater.com.ua>.
302. Andrievsky G. V., Klochkov V. K., Bordyuh A., Dovbeshko G. I. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solutions of C₆₀ fullerene // Chemistry Preprint Archive. 2001. <http://preprint.chemweb.com/physchem/0107005>.
303. Wei X., Wu M., Qi L., Xu Z. Selective Solution-Phase Generation and Oxidation Reaction of C₆₀²⁻ (n = 1,2) and Formation of an Aqueous Colloidal Solution of C₆₀ // Chem. Soc. Perkin Trans. 1997. Vol. 21. P. 389.
304. Ruoff R. S., Tse D. S., Malhotra R. Solubility of C₆₀ in a variety of solvents // J. Phys. Chem. 1997. Vol. 6. P. 3379–3383.
305. До Минь Ха. Влияние фуллеренов на окислительно-восстановительные процессы и на активность пероксидазы в водных средах: автореф. дис. ...канд. биол. наук. М., 2008. С. 22–23.
306. Fortner J. D., Lyon D. Y., Saytes C. M. et al. C₆₀ in Water: Nanocrystal Formation and Microbial Response // Environ. Sci. Technol. 2005. Vol. 39. P. 4307–4316.

307. Zheng J. M., Pollack G. H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin Soft. Matter Phys.* 2003. P. 29.
308. Zheng J. M., Chin W. C., Khijniak E. et al. Surfaces and interfacial water: evidence that hydrophilic surfaces have long-range impact // *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2006. Vol. 127. N 1. P. 19–27.
309. Andrievsky G. V., Kondakov I. K., Roslyakov A. D. et al. Hydrated C₆₀ fullerenes as versatile bio-antioxidants, which in biological systems regulate free-radical processes by the «wise» manner // *IWFAC'03*. St. Petersburg, Russia, 2003. C. 7–8.
310. Ali S. S., Hardt J. I., Quick K. L. et al. A biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // *Free Radic. Biol. Med.* 2004. Vol. 37. N 8. P. 1191–202.
311. Pandey R. K., Smith K. M., Dougherty T. J. Porphyrin Dimers as Photosensitizers in Photodynamic Therapy // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990. N 33. P. 2032.
312. Yamakoshi Y., Umezawa N., Ryu A. et al. Active oxygen species generated from photoexcited fullerene (C₆₀) as potential medicines: O₂^{•-} versus ¹O₂ // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. N 42. P. 12803–9.
313. Wolff D. J., Mialkowski K., Richardson C. F., Wilson S. R. C₆₀-Fullerene monomalonate adducts selectively inactivate neuronal nitric oxide synthase by uncoupling the formation of reactive oxygen intermediates from nitric oxide production // *Biochemistry*. 2001. Vol. 40, N 1. P. 37–45.
314. Voeikov V. L. Biological significance of active oxygen-dependent processes in aqueous systems // *Water and the Cell*. (G. Pollack, I. Cameron and D. Wheatley). Springer Press. The Netherlands, 2006. P. 285–298.
315. Voeikov V. Reactive Oxygen Species, Water, Photons and Life. *Rivista di Biologia // Biology Forum* 94. 2001. P. 193–214.
316. Tighe A. Spurlin, Andrew A. Gewirth. Effect of C₆₀ on supported lipid bilayers // *Nanoletters*. 2007. Vol. 7, N 2. P. 531–535.
317. Арушанян Э. Б. Антистрессорные возможности эпифизарного мелатонина // *Мелатонин в норме и патологии*. М.: Наука, 2004. С. 198–222.
318. Батурин В. А., Арушанян Э. Б. Особенности синхронизирующего действия мелатонина на динамику циркадианной подвижности крыс // *Журн. высш. нервн. деятельности*. 1990. Т. 40, № 40. С. 681–687.
319. Kusumi I., Koyama T., Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca²⁺ response is increased in the blood platelets of depressed patients // *Biol. Psychiatry*. 1991. Vol. 30. P. 310–312.

320. Lieberman H. R., Lea A. E. Melatonin: effect on sleep and behavior in man // Melatonin. Clinical Perspectives. Oxford Univ. Press, 1988. P. 118–127.
321. Ковальзон В. М., Вейн А. М. Мелатонин в норме и патологии. М.: Наука, 2004. С. 182–197.
322. Арушанян Э. Б., Батурин В. А. Депрессия, антидепрессанты и биологические часы // Журн. невропатол. и психиатрии. 1995. Т. 95, № 3. С. 85–89.
323. Левин Я. И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомний // РМЖ. 2005. Т. 7. С. 1–3.
324. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Иммуностропные свойства эпифизарного мелатонина // Эксперим. и клин. фармакология. 2002. Т. 65, № 5. С. 73–80.
325. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? // Эксперим. и клин. фармакология. 2005. Т. 68, № 3. С. 74–79.
326. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика, 2004. С. 22–28.
327. Bartsch C., Bartsch H. Significance of melatonin in malignant diseases // Wien. Klin. Wochenschr. 1997. Vol. 109 P. 722–729.
328. Рапопорт С. И., Шаталова А. М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы // Клин. медицина. 2001. Т. 79, № 6. С. 4–7.
329. Рапопорт С. И. Отчет о научно-исследовательской работе Проблемной комиссии РАМН по хронобиологии и хрономедицине. М., 2006.
330. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and the data // Exp. Gerontol. 1995. Vol. 30. P. 199–212.
331. Осадчук М. А., Киричук В. Ф., Кветной И. М. Диффузная нейро-эндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1996. 128 с.
332. Райхлин Н. Т., Кветной И. М. Диффузная эндокринная система (АПУД-система). М.: Медицина, 1992. С. 5–24.
333. Кандрор В. И. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. Н. Т. Старковой. СПб., 1996. С. 388–394.
334. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 64 с.
335. Мур Р. Й. Репродуктивная эндокринология / пер. с англ. М.: Медицина, 1998. Т. 1. С. 16–52.

336. Браун Ф. Сравнительная физиология животных / пер. с англ. М.: Медицина, 1977. Т. 2. С. 210–260.
337. Григорьев Ю. Г. Радиационная биология // Радиозкология. 2001. Т. 41, № 5. С. 500–513.
338. Куротченко С. П., Субботина Т. И., Туктамышев И. И. и др. Влияние аппаратуры сотовой связи на жизненные функции организма при экранировании минералом шунгит // Вестник новых мед. технологий. 2004. Т. 11, № 4. С. 137.
339. Zheng J. M., Pollack G. H. Long-range forces extending from polymer-gel surfaces // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin Soft. Matter Phys. 2003. Vol. 68, N 3. P. 11.
340. Бурлакова Е. Б., Конрадов А. А., Мальцева Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Четвертый Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз». М., 2008. С. 12.
341. Каладзе Н. Н., Мурадосилова Л. И., Соболева Е. М., Бабак М. Л. Характеристика адаптационного потенциала организма в периоде обострения бронхиальной астмы у детей // Здоровье ребенка. 2006. Т. 2, № 2. С. 17–21.
342. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: A summary of the theories and the data // Exp. Gerontol. 1995. Vol. 30. P. 199–212.
343. Анисимов В. Н. Хронометр жизни. М.: Природа, 2007. С. 7–12.
344. Garcia-Maurino S., Gonzalez-Haba M. G., Calvo J. R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T- helper type 1- lymphocytes and monocytes // J. Immunol. 1997. Vol. 159, N 2. P. 574–581.
345. Garcia-Maurino S., Pozo D., Carrillo-Vico A., Calvo J. R., Guerrero J. M. Melatonin activates Th1- lymphocytes by increasing IL-12 production // Life Sci. 1999. Vol. 65. P. 2143–2150.
346. Maestroni J.G.M., Conti A. Melatonin in relation to the immune system // Melatonin: biosynthesis, physiological effects and clinical applications / Yu. H., Reiter R. J. Eds. Boca Raton Press, 1983. P. 289–308.
347. Анисимов В. Н., Кветной И. М., Комаров Ф. И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. М.: Советский спорт, 2000. С. 7–9.
348. Dugan L. L., Turetsky D. M., Du C. et al. Carboxyfullerenes as neuroprotectiv agents // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9434–9439.

349. Huang Y. L., Shen C. K., Luh T. Y. et al. Blokade of apoptotic signaling of transforming growth factor-beta in human hepatoma cells by carboxyfullerene // *Eur. J. Biochem.* 1998. Vol. 254. P. 38–43.
350. Lin Y. L., Lei H. Y., Luh T. Y. et al. Lightindependent inactivation of dengue-2 virus by carboxyfullerene C3 isomer // *Virology.* 2000. Vol. 275. P. 258–262.
351. Киселев О. И., Козелецкая К. Н., Меленевская Е. Ю. и др. Противовирусная активность фуллерена C₆₀ в комплексе с поли(N-винилпирролидоном) // Доклады Российской академии медицинских наук. 1998. Т. 361, № 4. С. 547–549.
352. Piotrovsky L. B., Dumpis M. A., Poznykova L. N. et al. Study of the biological activity of the adducts of fullerenes with poly(N-vinylpyrrolidine) // *Mol. Mat.* 2000. Vol. 13. P. 41–50.
353. Миллер Г. Г., Куц А. А., Романова В. С. Средство для ингибирования ВИЧ и ЦМВ-инфекций и способ их ингибирования / RU 2196602, С 1. 20.01.2003.
354. Раснецов Л. Д. Средство для ингибирования репродукции оболочечных вирусов, способ его получения, фармацевтическая композиция и способ ингибирования вирусных инфекций / RU 2236852, С 1. 27.09.2004.
355. Tsao N., Luh T. Y., Chou C. K. et al. In vitro action of carboxyfullerene // *J. Antimicrobial Chemother.* 2002. Vol. 49. P. 641–649.
356. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G. et al. A new multi- charged C₆₀ derivative: synthesis and biological properties // *Eur. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 17. P. 2928–2934.
357. Krustic P. J., Wasserman E., Keizer P. N. et al. Radical reactions of C₆₀ // *Science.* 1991. Vol. 254. P. 1183–1185.
358. Wang I. C., Tai L. A., Lee D. D. et al. C₆₀ and Water-Soluble fullerene derivatives as antioxidants against radical-initiated lipid peroxidation // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 2, N 4. P. 4614–4620.
359. Bensasson R. V., Bretteich M., Frederiksen J. et al. Reactions of (aq), CO₂^{•-}, HO[•], O₂^{•-} and O₂ with a dendro[60]fullerene and C₆₀[C(COOH)₂]_n (n = 52–6) // *Free Radical Biology and Medicine.* 2000. Vol. 29, N 1. P. 26–33.
360. Samen S. Ali, Joshua I. Hardt, Kevin L. Quick et al. Biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties // *Free Radical Biology and Medicine.* 2004. Vol. 37, N 8. P. 1191–1202.
361. Chueh S. C., Lai M. K., Lee M. S. et al. Decrease of free radical level in organ perfusate by a novel water-soluble carbon-sixty, hexa (sulfobutyl) fullerenes // *Transplant Proc.* 1999. Vol. 31, N 5. P. 1976–1977.

362. Satoh M., Matsuo K., Kiriya H. et al. Inhibitory effect of a fullerene derivative, monomalononic acid C₆₀, on nitric oxide-dependent relaxation of aortic smooth muscle // *Gen. Pharmacol.* 1997. Vol. 29, N 3. P. 345–351.
363. Andrievsky G. V., Burenin I. S. On medicinal and preventive efficacy of doses of hydrated C₆₀ fullerenes at cancer pathologies // *Chem. Preprint. Archive.* 2002. P. 53–68.
364. Avdeev M. V., Khokhryakov A. A., Tropin T. V. Structural features of molecular-colloidal solutions of C₆₀ fullerenes in water by small-angle neutron scattering // *Langmuir.* 2004. Vol. 20. P. 4363–4368.
365. Christie M. Sayes, Alexander A. Marchione, Kenneth L. Reed et al. Comparative pulmonary toxicity assessments of C₆₀ water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles. *Nano Lett.* 2007. Vol. 7, N 8. P. 2399–2406.
366. Baierl T., Seidel A. In vitro effects of fullerene C₆₀ and fullerene black on immunofunctions of macrophages // *Ful.l Sci. Technol.* 1996. Vol. 4. P. 1073–1085.
367. John J. Ryan, Henry R. Bateman, Alex Stover et al. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response // *The Journal of Immunology.* 2007. Vol. 179. P. 665–672.
368. Huang S. S., Mashino T., Mochizuki M. et al. Effect of hexasulfobutylated C₆₀ on the isolated aortic ring of guinea pig // *Pharmacology.* 2000. Vol. 64. P. 91–97.
369. Сосюкин А. Е., Оникиенко С. Б., Шорохов М. В. и др. Защита от электромагнитного стресса путем использования экранирующих свойств шунгитовой породы // *Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека».* Петрозаводск, 2007. С. 45–47.
370. Lin AMY, Fang S. F., Lin S. Z. et al. Local carboxyfullerene protects cortical infarction in rat brain // *Neurosci Res.* 2002. Vol. 43, N 4. P. 317–321.
371. Wolff D. J., Papoiu A.D.P., Mialkowski K. et al. Inhibition of nitric oxide synthase isoforms by tris-malonyl-C₆₀-fullerene adducts // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 378, N 2. P. 216–223.
372. Розин В. М. Психология: наука и практика. М.: Наука, 2005. С. 21–23.
373. Розин В. М. Психическая реальность, способности и здоровье человека. М.: Наука, 2001. С. 207–208.
374. Бутаковская Н. В., Тимофеева Л. М. Опыт использования шунгита в лечебных целях в ОАО «Санаторий «Белые ключи» // *Первая Всерос-*

сийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 75–80.

375. Голофеевский В. Ю., Никитина В. Н., Калинина Н. И. и др. Оценка эффективности лечения сердечно-сосудистых больных в условиях больничной палаты с магнизиально-шунгитовым покрытием // Первая Всероссийская научно-практическая конференция «Шунгиты и безопасность жизнедеятельности человека». Петрозаводск, 2007. С. 41–44.

376. Мревлишвили Г. М. Низкотемпературная калориметрия биологических макромолекул. Тбилиси: Мецниурба, 1984. 188 с.

377. Пономаренко Г. Н., Турковский И. И. О структурной организации и биологической активности искусственных и натуральных питьевых минеральных вод // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1999. Т. 2. С. 30–32.

378. Schwenk T., Schwenk W. The element of life. Hudson, 1989. P. 7–11.

379. Chem C., Xing G., Wang J. et al. Multihydroxylated (Cd@C82(OH)22)n nanoparticles: antineoplastic activity of high efficiency and low toxicity // Nanoletters. 2005. Vol. 5. P. 2050–2057.

380. Кашин В. И. Методика вычисления средней арифметической. Петрозаводск, 1994. С. 7–9.

381. Пак В. В., Носенко Ю. Л. Высшая математика. М.: Сталкер, 1997. 503 с.

382. Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Едиториал УРСС, 2002. 160 с.

383. Блюменфельд Л. А. Понятие конструкции в биологической физике. К вопросу о механизме действия сверхмалых доз // Российский химический журнал. 1999. Т. XLIII, № 5. С. 15–20.

384. Блюменфельд Л. А. Параметрический резонанс как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях // Биофизика. 1993. № 1. С. 129–132.

385. Гендель Л. Я., Яковлева Н. Е., Лелекова Т. В. и др. Эффекты тиреотропного гормона на структуру эритроцитов крыс // Известия РАН. Сер. биол. 1997. № 1. С. 103–106.

386. Анисимов А. Г., Болотников И. А., Волкова Т. О. Изменение чувствительности клеток K562 к неспецифическому лизису лейкоцитами человека и крысы под влиянием бутирата натрия, диметилсульфоксида и форбол-12-миристан-13-ацетата // Онтогенез. 2000. Т. 31, № 1. С. 47–52.

387. Пальмина Н. П., Богданова Н. Г., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И. Форболовый эфир как модификатор структуры биологических мембран // Биол. мембраны. 1992. Т. 9. С. 77–91.
388. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И., Бурлакова Е. Б. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления // Российский химический журнал. 1999. Т. XLIII, № 5. С. 55–62.
389. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Пынзарь Е. И., Бурлакова Е. Б. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления // Там же.
390. Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Курнакова Н. В., Бурлакова Е. Б. Влияние α -токоферола в широком диапазоне концентраций (10^{-2} – 10^{-16} М) на активность протеинкиназы-С: связь с пролиферацией и опухолевым ростом // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 193–200.
391. Chaplin M. Water structure and behavior (<http://www.lsbu.ac.uk/water>). South Bank University: London, UK. 2000.
392. Волкова Т. О. Цитотоксическое и апоптогенное действие индукторов дифференцировки клеток линии K562: автореф. дис. ...канд. биол. наук. М., 2001. 22 с.
393. Волкова Т. О., Немова Н. Н. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006. 208 с.

Н а у ч н о е и з д а н и е

С. В. Ширинкин, Т. О. Волкова, Н. Н. Немова

Медицинские нанотехнологии.
Перспективы использования фуллеренов
в терапии болезней органов дыхания

*Печатается по решению
Института биологии КарНЦ РАН*

Редактор М. А. Радостина
Оригинал-макет Т. Н. Люрина

Сдано в печать 27.12.09. Формат 60х84¹/₁₆. Гарнитура Times.

Печать офсетная.

Уч.-изд. л. 9,47. Усл.-печ. л. 10,69. Изд. № 46.

Тираж 100. Заказ 851

Карельский научный центр РАН
Редакционно-издательский отдел
185003, Петрозаводск, пр. А. Невского, 50